



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Unidad de Posgrado

**Efecto antiespasmódico y toxicidad aguda del extracto  
acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller  
(Ñushco)**

**TESIS**

Para optar el Grado Académico de Magíster en Farmacología con  
mención en Farmacología Experimental

**AUTOR**

Kattia Mónica QUISPE NAPANGA

**ASESOR**

Jorge Luis ARROYO ACEVEDO

Lima, Perú

2017



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Quispe K. Efecto antiespasmódico y toxicidad aguda del extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller (Ñushco) [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2017.

---



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú, Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

UNIDAD DE POSGRADO



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR  
AL GRADO ACADÉMICO DE MAGÍSTER EN FARMACOLOGÍA CON MENCIÓN EN FARMACOLOGÍA  
EXPERIMENTAL

Siendo las 10:30 hrs. del 25 de octubre de 2017 se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado Examinador y Calificador de tesis, presidido por el Dr. Américo Jorge Castro Luna e integrado por los siguientes miembros: Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (Asesor), Mg. Luis Alberto Rojas Ríos, Mg. Luis Alberto Inostroza Ruiz y el Mg. Amadeo Collado Pacheco: para la sustentación oral y pública de la tesis titulada: "EFECTO ANTIESPASMÓDICO Y TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO ACUOSO DE LAS HOJAS DEL *Solanum americanum* Waller (Nushco)" presentado por la Bachiller en Farmacia y Bioquímica KATTIA MÓNICA QUISPE NAPANGA.

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Grado Académico de Magíster en Farmacología con Mención en Farmacología Experimental. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por la graduando.

A continuación el Jurado Examinador y Calificador de tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

Dieciséis (16) Buena

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue a la Bachiller en Farmacia y Bioquímica KATTIA MÓNICA QUISPE NAPANGA, el Grado Académico de Magíster en Farmacología con Mención en Farmacología Experimental.

Siendo las 11:30 hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las 11:55 hrs. del 25 de octubre de 2017.

Dr. Américo Jorge Castro Luna (P.P., T.C.)

Presidente

Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (P.P., T.C.)

Miembro - Asesor

Mg. Luis Alberto Rojas Ríos (P.P., T.C.)

Miembro

Mg. Luis Alberto Inostroza Ruiz (P. Aux., T.P.)

Miembro

Mg. Amadeo Collado Pacheco (P. Aux., T.P.)

Miembro

Observaciones:

Al Dios Eterno por legarme de vida y salud

A mis padres, Justo y Lylian

por haberme dado el regalo maravilloso

de vivir.

A mis hermanos David, Gabriela y Carlos

por su apoyo.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo, por su paciencia, apoyo y enseñanzas.

Al Mg. Luis Inostroza Ruiz, por su tiempo y enseñanzas.

Al Dr. Américo Castro Luna por sus enseñanzas.

# ÍNDICE GENERAL

Pág.

<b>RESUMEN</b> .....	vii
<b>SUMMARY</b> .....	viii
<b>CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1.1. Situación problemática .....	1
1.2. Formulación del problema.....	1
1.3. Justificación teórica.....	2
1.4. Justificación práctica.....	3
1.5. Objetivos .....	3
1.5.1. Objetivo general.....	3
1.5.2. Objetivos específicos.....	3
<b>CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO</b> .....	4
2.1. Marco filosófico o epistemológico de la investigación.....	4
2.2. Antecedentes de la investigación .....	5
2.3. Bases teóricas .....	6
2.3.1 Familia Solanaceae.....	6
2.3.2 Género Solanum.....	6
2.3.3 Solanum americanum Muller.....	7
2.3.5 Estudio farmacológico .....	9
2.4. Marco conceptual .....	13
2.4.1 Acetilcolina .....	13
2.4.2 Alcaloides.....	13
2.4.3 Determinación de $DL_{50}$ .....	13
2.4.4 Efecto antiespasmódico.....	14
2.4.5 Espasmo .....	14
2.4.6 Extracto acuoso .....	14
2.4.7 Flavonoides .....	14
2.4.8 Histamina .....	15
2.4.9 Motilidad gastrointestinal.....	15
2.4.10 Órgano aislado .....	15
2.4.11 Taninos.....	16
2.4.12 Toxicidad aguda.....	16
<b>CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA</b> .....	17
3.1. Tipo y diseño de la investigación.....	17

3.2.	<i>Unidad de análisis</i> .....	17
3.2.1	<i>Material botánico</i> .....	17
3.2.2	<i>Material biológico</i> .....	18
3.2.3	<i>Material farmacológico</i> .....	18
3.2.4	<i>Material de laboratorio:</i> .....	18
3.3.	<i>Población de estudio</i> .....	18
3.4.	<i>Tamaño de muestra</i> .....	18
3.5.	<i>Selección de la muestra</i> .....	19
3.6.	<i>Técnicas de recolección de datos</i> .....	19
3.6.1.	<i>Identificación de los grupos de metabolitos secundarios del extracto acuoso de Solanum americanum Muller (Ñushco), y estudio fitoquímico preliminar.</i> .....	19
3.6.2.	<i>Determinación del efecto antiespasmódico del Solanum americanum Muller</i> ....	20
3.6.3.	<i>Determinación de la motilidad gastrointestinal del extracto acuoso del Solanum americanum Muller</i> .....	20
3.6.4.	<i>Determinación de la toxicidad del extracto acuoso del Solanum americanum Muller</i> .....	21
3.7.	<i>Análisis e interpretación de la información</i> .....	22
3.8.	<i>Consideraciones éticas</i> .....	22
<b>CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....		23
4.1.	<i>Análisis, interpretación y discusión de resultados</i> .....	23
4.2.	<i>Prueba de hipótesis</i> .....	25
4.2.1	<i>Hipótesis</i> .....	25
4.3.	<i>Presentación de resultados</i> .....	27
4.3.1.	<i>Rendimiento del extracto</i> .....	27
4.3.2.	<i>Marcha fitoquímica del extracto acuoso de las hojas del Solanum americanum Muller</i> .....	28
4.3.3.	<i>Evaluación de la actividad farmacológica. Estudio en el ileon del cobayo.</i> .	28
4.3.4.	<i>Estudio de la motilidad gastrointestinal en ratones.</i> .....	35
4.3.5.	<i>Determinación de la toxicidad del extracto acuoso de las hojas del Solanum americanum Muller</i> .....	36
<b>CONCLUSIONES</b> .....		37
<b>RECOMENDACIONES</b> .....		38
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....		39



## Lista de Tablas

	Pág.
<b>Tabla 1.</b> Diseño Experimental para evaluar el efecto antiespasmódico y toxicidad aguda del extracto acuoso del <i>Solanum americanum</i> Muller.	17
<b>Tabla 2.</b> Estándares estadísticos para la muestra en acetilcolina del extracto acuoso de <i>Solanum americanum</i> Muller.	26
<b>Tabla 3.</b> Prueba de hipótesis en una muestra en acetilcolina del extracto acuoso de <i>Solanum americanum</i> Muller.	26
<b>Tabla 4.</b> Estándares estadísticos para la muestra en histamina del extracto acuoso de <i>Solanum americanum</i> Muller.	26
<b>Tabla 5.</b> Prueba de hipótesis en una muestra en histamina del extracto acuoso de <i>Solanum americanum</i> Muller.	27
<b>Tabla 6.</b> Estándares estadísticos para una muestra en el tránsito intestinal del extracto acuoso de <i>Solanum americanum</i> Muller.	27
<b>Tabla 7.</b> Prueba de hipótesis para una muestra en el tránsito intestinal del extracto acuoso de <i>Solanum americanum</i> Muller.	27
<b>Tabla 8.</b> Metabolitos secundarios del extracto acuoso de las hojas del <i>Solanum americanum</i> Muller según marcha fitoquímica.	28
<b>Tabla 9.</b> Efecto antiespasmódico del extracto acuoso del <i>Solanum americanum</i> Muller sobre la contracción del íleon de cobayo inducida por acetilcolina.	30
<b>Tabla 10.</b> Definición de medias de concentración del extracto acuoso del <i>Solanum americanum</i> Muller frente a acetilcolina.	31
<b>Tabla 11.</b> Definición de límites de concentración del extracto acuoso del <i>Solanum americanum</i> Muller frente a acetilcolina.	31
<b>Tabla 12.</b> Efecto antiespasmódico del extracto acuoso del <i>Solanum americanum</i> Muller sobre la contracción del íleon de cobayo inducida por histamina.	33
<b>Tabla 13.</b> Definición de medias de Concentración del extracto acuoso del <i>Solanum americanum</i> Muller frente a histamina.	34
<b>Tabla 14.</b> Definición de límites de concentración del extracto acuoso del <i>Solanum americanum</i> Muller frente a histamina.	34
<b>Tabla 15.</b> Inhibición de la motilidad gastrointestinal del extracto acuosos de las hojas de <i>Solanum americanum</i> Muller.	36
<b>Tabla 16.</b> Determinación de toxicidad aguda del <i>Solanum americanum</i> Muller en ratones.	36

## Lista de Figuras

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Ejemplar de <i>Solanum americanum</i> Muller en el distrito de Huayucachi-provincia de Huancayo- región Junín.	7
<b>Figura 2.</b> Intestino delgado humano	10
<b>Figura 3.</b> Concentración efectiva media de contracción en el íleon de cobayo por acetilcolina.	29
<b>Figura 4.</b> Concentración efectiva media de contracción en el íleon de cobayo por histamina.	29
<b>Figura 5.</b> Porcentaje de variación del efecto antiespasmódico del extracto acuoso del <i>Solanum americanun</i> Muller sobre el íleon de cobayo en acetilcolina.	30
<b>Figura 6.</b> Porcentaje de actividad antiespasmódica del extracto acuoso de las hojas del <i>Solanum americanum</i> Muller en acetilcolina	32
<b>Figura 7.</b> Porcentaje de variación del efecto antiespasmódico del extracto acuoso del <i>Solanum americanun</i> Muller sobre el íleon de cobayo en histamina.	33
<b>Figura 8.</b> Porcentaje de actividad antiespasmódica del extracto acuoso de las hojas del <i>Solanum americanum</i> Muller en histamina	35

## RESUMEN

*Solanum americanum* Muller (Ñushco) es una planta nativa del Perú, localizada en la región Junín, provincia de Huancayo, distrito de Huayucachi, tradicionalmente se utiliza para tratar trastornos gastrointestinales. El objetivo de estudio fue determinar el efecto antiespasmódico y toxicidad aguda del extracto acuoso de las hojas. Se usó como materiales las hojas del *Solanum americanum* Muller, ratones y cobayos del Instituto Nacional de Salud y productos químicos reconocidos. Se realizó una marcha fitoquímica, para identificar los metabolitos secundarios. Los métodos; determinación del efecto antiespasmódico del extracto acuoso se realizó sobre el íleon de cobayo en órgano aislado; la motilidad gastrointestinal y determinación de toxicidad aguda en ratones albinos. Para la evaluación estadística se usó el programa SPSS V20, ANOVA, con pos hoc Tukey y Dunnett con una  $p < 0,05$  y la prueba de hipótesis se evaluó con la Prueba T de student.

En el tamizaje fitoquímico se detectó presencia de, taninos, alcaloides, aminoácidos, flavonoides y saponinas. En el método de órgano aislado en el íleon de cobayo se observó una relajación del 40 % en dosis efectivas en presencia de acetilcolina e histamina y una inhibición de 60 % en motilidad gastrointestinal dependiente de dosis, siendo la dosis de 500 mg/kg, semejante al control positivo de atropina. Los ratones sobrevivieron a la dosis administrada en la  $DL_{50}$ . Se concluye que el extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller posee efecto antiespasmódico en cobayos y no presenta toxicidad aguda en ratones.

**Palabras clave:** Antiespasmódico, espasmolítico, *Solanum americanum* Muller, toxicidad aguda.

## SUMMARY

*Solanum americanum* Muller (Ñushco) is a plant native to Peru, located in the Junín region, Huancayo province, Huayucachi district, traditionally used to treat gastrointestinal disorders. The objective of this study was to determine the antispasmodic effect and acute toxicity of the aqueous extract of the leaves. The leaves of the *Solanum americanum* Muller, mice and guinea pigs of the National Institute of Health and recognized chemicals were used as materials. A phytochemical march was carried out to identify the secondary metabolites. Methods; determination of the antispasmodic effect of the aqueous extract was performed on the guinea-pig ileum in isolated organ, gastrointestinal motility and determination of acute toxicity in albino mice. For the statistical evaluation, the SPSS V20 program, ANOVA, with post hoc Tukey and Dunnett with a  $p < 0.05$  was used and the hypothesis test was evaluated with Student's T test.

Phytochemical screening detected the presence of tannins, alkaloids, amino acids, flavonoids and saponins. In the isolated organ method, a 40 % relaxation in effective doses in the presence of acetylcholine and histamine and a 60 % inhibition in dose-dependent gastrointestinal motility was observed in the guinea-pig ileum, with a dose of 500 mg / kg, similar to the positive control of atropine. The mice survived the dose given in the LD<sub>50</sub>. It is concluded that the aqueous extract from the leaves of *Solanum americanum* Muller has antispasmodic effect in guinea pigs and does not present acute toxicity in mice.

**Key words:** Antispasmodic, spasmolytic, *Solanum americanum* Muller, acute toxicity.

## CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

### 1.1. Situación problemática

Actualmente a nivel mundial muchas personas sufren de trastornos gastrointestinales que afectan en su mayoría a niños menores de cinco años y adultos mayores, considerado como un problema de salud pública (Hernández, Aguilera y Castro, 2011). Si hablamos de la prevalencia de trastornos digestivos es muy frecuente el caso de síndrome de dispepsia funcional y síndrome del intestino irritable que afecta alrededor de un 15 al 20 % de la población en general. En el síndrome de intestino irritable es eficaz la administración de antiespasmódicos (Arnalich, Martínez, Capitán y Camacho, 1998).

En Perú según los datos epidemiológicos reportados por el Seguro Integral de Salud en el 2010 los trastornos gastrointestinales que afectaron a asegurados ascienden a 1 936 934 representando el 6,20 % de causa de morbilidad, siendo las infecciones gastrointestinales, diarrea, gastroenteritis de presunto origen infeccioso y otras enfermedades relacionadas las de mayor incidencia (SIS, 2011).

La utilización de la medicina alternativa ha crecido a nivel mundial y es donde el estudio del extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller, planta herbácea anual que crece en el distrito de Huayucachi, provincia de Huancayo y región de Junín formó parte, debido a que su uso tradicional está relacionado a eventos gastrointestinales por ello su importancia de estudio, con la finalidad de confirmar si posee o no efecto antiespasmódico y evaluar su seguridad, para lo que se aplicaron diversos métodos farmacológicos que demostraron su actividad y seguridad en animales.

### 1.2. Formulación del problema

¿El extracto acuoso de las hojas de *Solanum americanum* Muller (Ñushco) tendrá efecto antiespasmódico en cobayos y presentará toxicidad aguda en ratones?

### 1.3. Justificación teórica

Las plantas se utilizan para diversos tratamientos, a la fecha 80 000 especies de 250 000 plantas son usadas en medicina tradicional, los productos naturales comparado con los productos sintéticos son considerados como seguros por la población, por lo que ha aumentado su consumo especialmente de hierbas cuyos efectos farmacológicos no se han explorado completamente (Niaz et al., 2011).

Cuando hablamos de trastornos gastrointestinales como síndrome de colon irritable asociado con problemas del tracto gastrointestinal que presentan dolor, constipación y diarrea, podemos utilizar laxantes y antiespasmódicos. (Sadraei, Asghari y Kasiri, 2015). La medicina alternativa está creciendo y las plantas juegan un rol importante en el cuidado de la salud particularmente en atención primaria de salud, muchas comunidades lo consumen por creencia que son terapéuticamente efectivas, sin embargo, no han sido estudiadas científicamente por lo que se desconoce su seguridad y eficacia real (Kumar, Ganguly, Hegde, Patil y Kholkute, 2015) teniendo en consideración lo anterior fue necesario el estudio del extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller.

El extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller se usa tradicionalmente en el distrito de Huayucachi para afecciones gastrointestinales, por lo cual fue necesario confirmar si esta planta posee las propiedades que se le atribuyen ya que está siendo consumidas por pobladores. Se realizó un estudio fitoquímico preliminar con el fin de conocer qué metabolitos secundarios contiene la planta los cuales le darían la propiedad para el tratamiento de afecciones gastrointestinales y se desarrollaron métodos para comprobar sus posibles efectos antiespasmódicos así como se evaluó la seguridad como medicina alternativa, que favorecerá a la población (Mora, 2009) según estudio realizado por la Organización Mundial de Salud, el 50 % de personas en el mundo consume estas plantas como fármacos (Niaz, Ayesha, Syed, Ismail y Ghayour, 2017). Lo que confirmó este estudio es que el extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller, posee efecto relajante sobre el músculo liso intestinal del cobayo y su uso fue seguro en ratones lo cual contribuye a difundir mejor sus propiedades a nivel mundial.

#### **1.4. Justificación práctica**

Esta es una planta herbácea anual que crece alrededor en bosques rocosos, matorrales, orillas a menudo en tierras cultivadas en bordes de los caminos, por lo cual podemos deducir que no necesita un método exclusivo de cultivo, es auto fértil y accesible Chi et al. (2007). La población lo utiliza por sus bondades las cuales han pasado de generación en generación, sin ningún estudio que determine las propiedades que se le atribuyen al *Solanum americanum* Muller, por ello se realizó este estudio para brindar bases científicas a un uso popular.

#### **1.5. Objetivos**

##### ***1.5.1. Objetivo general***

Evaluar el efecto antiespasmódico y la toxicidad aguda del extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller (Ñushco).

##### ***1.5.2. Objetivos específicos***

- Identificar los principales metabolitos secundarios en el extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller (Ñushco).
- Evaluar el efecto antiespasmódico del extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller (Ñushco) en órganos aislados de cobayo.
- Determinar el efecto sobre la motilidad gastrointestinal del extracto acuoso del *Solanum americanum* Muller (Ñushco) en ratones.
- Evaluar la toxicidad aguda en ratones al administrar el extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller (Ñushco) estableciendo la dosis letal media.

## **CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Marco filosófico o epistemológico de la investigación**

Desde épocas ancestrales poblaciones han usado empíricamente plantas para tratar diferentes afecciones, no solo relacionadas con las propiedades de estas sino también al entorno, de acuerdo a Pineda y Pages (1992) en la Universidad de Navarra, lo que motiva la epistemología tradicional es encontrar algo más cierto y seguro que la ciencia misma; no es solo separar la ciencia y la epistemología sino trabajar a partir de la ciencia como único acceso que tenemos para el conocimiento del mundo; el impacto que tiene y que lo recepcionamos a través de nuestros sentidos, por lo que el problema epistemológico es un problema científico y que concibe al hombre no como un agente que descubre el mundo sino que lo constituye.

Si nos enfocamos en el proceso metodológico y los efectos del extracto sobre el cuerpo de los animales de experimentación, lo que le pasa a un ser vivo en el momento está determinado en su estructura en ese momento. Los cambios que se dan son resultado de su dinámica o desencadenados por sus interacciones, de un lado esta lo que parece invariante y del otro lo que cambia, es la percepción de lo obtenido lo que se muestra en resultados, según la teoría de la percepción en los estudios epistemológicos se distinguen tres grupos relevantes; realismo directo, realismo indirecto y fenomenalismo según lo escrito por Dancy (1985), el realismo está vinculado a la tradición empirista, el indirecto a la tradición representalista y el fenomenalismo a la tradición fenomenológica, los resultados obtenidos en una investigación pragmática está relacionada al realismo directo.

Cuando producimos un incidente sobre un sistema vivo, no es ese algo lo que provoca el cambio sino que solo desencadena un cambio estructural que estaba previamente configurado dentro del mismo, aunque un metal se plante, se le de agua y sol este no crecerá como una planta, ya que son los organismos los que modifican su estructura y lo que influye del exterior y que se dan desde el interior del sistema, en la naturaleza todos los organismos son sistemas estructuralmente determinados y nada



exterior puede determinar qué cambios estructurales experimentan su interacción, por lo que los seres vivos nos movemos en dos dominios, el interior, constituido por su dinámica estructural, fisiológica y del entorno, con movimientos de acoplamiento o adaptativos, como menciona Maturana (1993)

## 2.2. Antecedentes de la investigación

El *Solanum americanum* Muller más conocida como Ñushco se utiliza en la medicina tradicional en el distrito de Huayucachi a 3201 metros de altitud, provincia de Huancayo de la región Junín ubicada al centro del Perú. Estudios in vivo e in vitro realizados por Cáceres, López, Gonzales y Berger (1998) sobre plantas de Guatemala para tratamiento por infecciones por protozoos la cual incluyó la actividad del *Solanum americanum* Muller demuestra actividad sobre *Trypanosoma cruzi*.

El estudio fitoquímico realizado por Grimaldo (1994) para obtener el grado académico de Químico Farmacéutico en la ciudad de Lima en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos en el que estudio al *Solanum americanum* Mill (gapichia) permitió identificar y aislar la solasodina, definida como saponina del tipo esteroide.

Varas (2009), en su Tesis presentada a la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para obtener el título de Maestría en Farmacología con mención en Farmacología experimental, estudio el efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (Hierba mora) en inducción de úlcera gástrica a ratas, con lo que obtuvo resultados positivos en la protección gástrica y con lo que respecta a la prueba de toxicidad crónica, demostró que su uso es seguro.

En un estudio realizado a *Anisodus tanguticus* (Solanaceae) (Wan et al., 2016) nos refieren que esta especie, así como sus congéneres producen alcaloides anticolinérgicos como hioscinamina y escopolamina.

## 2.3. Bases teóricas

### 2.3.1 Familia Solanaceae

Las Solanaceae es una gran familia compuesta aproximadamente por 30 000 especies incluyendo importantes cultivos como el tomate (*Solanum lycopersicum*), papa (*Solanum tuberosum* L) y berenjena que es una de las hortalizas más consumidas en el mundo (Toppino et al., 2016), representa una de las familias más importantes de plantas medicinales tradicionales en China. (Wan et al., 2016)

Acosta (2003), en el Perú sobre plantas medicinales encontró que la familia Solanáceas, posee varias propiedades hepatoprotectivas, antiinflamatorias y antiproliferativas.

### 2.3.2 Género Solanum

En la India el *Solanum nigrum* (Singh et al., 2015), es efectiva en la terapia del cáncer, en China se administra esta planta para tratamiento de fibrosis hepática causada por químicos (Cheng et al., 2016), otro representante importante de la familia es *Solanum sessiliflorum* conocida como cocona en los países de habla hispana cuyo jugo es usado para el control de colesterol, diabetes, exceso de ácido úrico y otras afecciones en el hígado y riñón, así como hiperglicemia (Mascato et al., 2015). Al *Solanum muricatum*, o llamado tradicionalmente pepino se le atribuyen propiedades antioxidantes, antidiabéticas, antiinflamatorias y antitumorales, este fruto contiene vitamina C, carotenoides. (Herraiz et al., 2016).

El efecto anticancerígeno de las especies Solanum es conocida por siglos, los ingredientes activos solamargina, solasodina y solasonina, suprime el crecimiento de cáncer in vitro e in vivo, la solamargina es el mayor glucoalcaloide de *Solanum incucanum* (Hui et al., 2015). Vieira, Marinho, Ferri y Chen (2013) en Brasil en un estudio sobre efectos de protección de alcaloides aislados de *Solanum paniculatum*, una especie que crece en la parte tropical de Brasil demostró que su uso tradicional es para el tratamiento de disfunciones del hígado y gástricas, los alcaloides que contiene la planta son responsables de antigenotóxicidad y con acción anticitotóxica.

Motta, Morthu, Vera y De Paulo (2002) en Brasil estudiaron una especie de la familia solanacea, a los alcaloides encontrados se les atribuyo diversos efectos farmacológicos como analgésicos, narcóticos, estimulantes centrales, midriáticos, mióticos, calmantes, sedantes, antiepilépticos y antiespasmódicos.

### **2.3.3 *Solanum americanum* Muller**

**2.3.3.1 Descripción botánica.** Acosta (2003) reporto que *Solanum americanum* Muller, es una hierba silvestre nativa de América, herbácea anual, posee una gran raíz principal, se puede considerar como una raíz típica, el tallo es herbáceo recto se ramifica en secundario, terciarios, etc. Sus hojas son elípticas oblongas enteras puntiagudas de largo pecíolo; cara inferior más clara, con bordes enteros o discretamente dentada y ondulada; las flores pequeñas en inflorescencia lateral de 6 a 11mm. de ancho, de corto pedúnculo cáliz de cinco partes, lanceoladas, corola de cinco segmentos lobulados, estambres desiguales, sus frutos son bayas globosas cuando están maduras. Las semillas son diminutas de color café claro, pubescentes una planta bien desarrollada pude llegar a producir 130 mil semillas (ver Figura 1).



**Figura 1. Ejemplar de *Solanum americanum* Muller en el distrito de Huayucachi- provincia de Huancayo- región Junín. Fuente:** Elaboración propia, mayo 2017

**2.3.3.2 Distribución.** Las especies de la familia Solanáceas crecen a nivel mundial, algunas son indígenas de África como la berenjena, otras se concentran en la China, India, Indonesia, Irán, Egipto, Turquía e Italia siendo estos dos últimos los principales productores del mediterráneo. (Toppino et al., 2016), en América Latina están distribuidas en Perú, Colombia, Bolivia, Paraguay, Brasil y Argentina como lo reportó Altesol, Gonzales y Smitch (2016).

En el Perú son oriundas de la región andina desde épocas del Incanato (Herraiz et al., 2016).

**2.3.3.3. Usos.** La planta tradicionalmente es consumida como antiespasmódica y vermífuga. Una decocción de toda la planta se utiliza como un purificador de la sangre, para el tratamiento de la inflamación y para expulsar gusanos. La planta se aplica externamente como un remedio para úlceras corrosivas, cánceres supurantes, heridas profundas, enfermedades de la piel, se usa en cataplasmas para el tratamiento del dolor renal. El jugo extraído de las hojas se utiliza para aliviar la conjuntivitis crónica e inflamaciones relacionadas. La infusión de las hojas y tallos se consume para mejorar la función renal. La decocción de la raíz mezclada con jugo de lima y una pizca de sal, se bebe como tratamiento para malaria. Las hojas contienen aproximadamente 6 990 mg de beta caroteno por 100 g (DeFilipps, Maina, Crepin, 2004).

**2.3.3.4 Fitoquímica.** Los compuestos encontrados en esta especie son Glucoalcaloides como solamargina, solasodina, solasonina, compuestos fenólicos como taninos, flavonoides, carbohidratos y proteínas. Los compuestos fenólicos de la familia Solanáceas son los que contribuyen a sus propiedades bioactivas como en el caso *Solanum lycopersicum* (tomate), *Solanum betaceum*, *Solanum melongena*, *Solanum aethiopicum* y *Solanum macrocarpon*. (Herraiz et al, 2016) al igual que Marn, Villareal y Treviño (2002) Esteves, Sarmento, Fernández, Carvalho, Barz y Echevarría (2002) Manrique, Tokuhisa, Ginzberg, Holiday y Verteux (2013) Liu, Zheng, Xu, Wong y Lin (2014) en China. Sarwar, Mizanur, Masudur, Nurul y Bilah (2014).

En un estudio realizado al *Solanum sessiflorum*, se encontró que contiene compuestos fenólicos llamados taninos, son productos secundarios del metabolismo de la planta, esenciales para su crecimiento y reproducción, que tienen actividad antioxidante en este estudio realizado también se encontró flavonoides (Mascato et al., 2015).

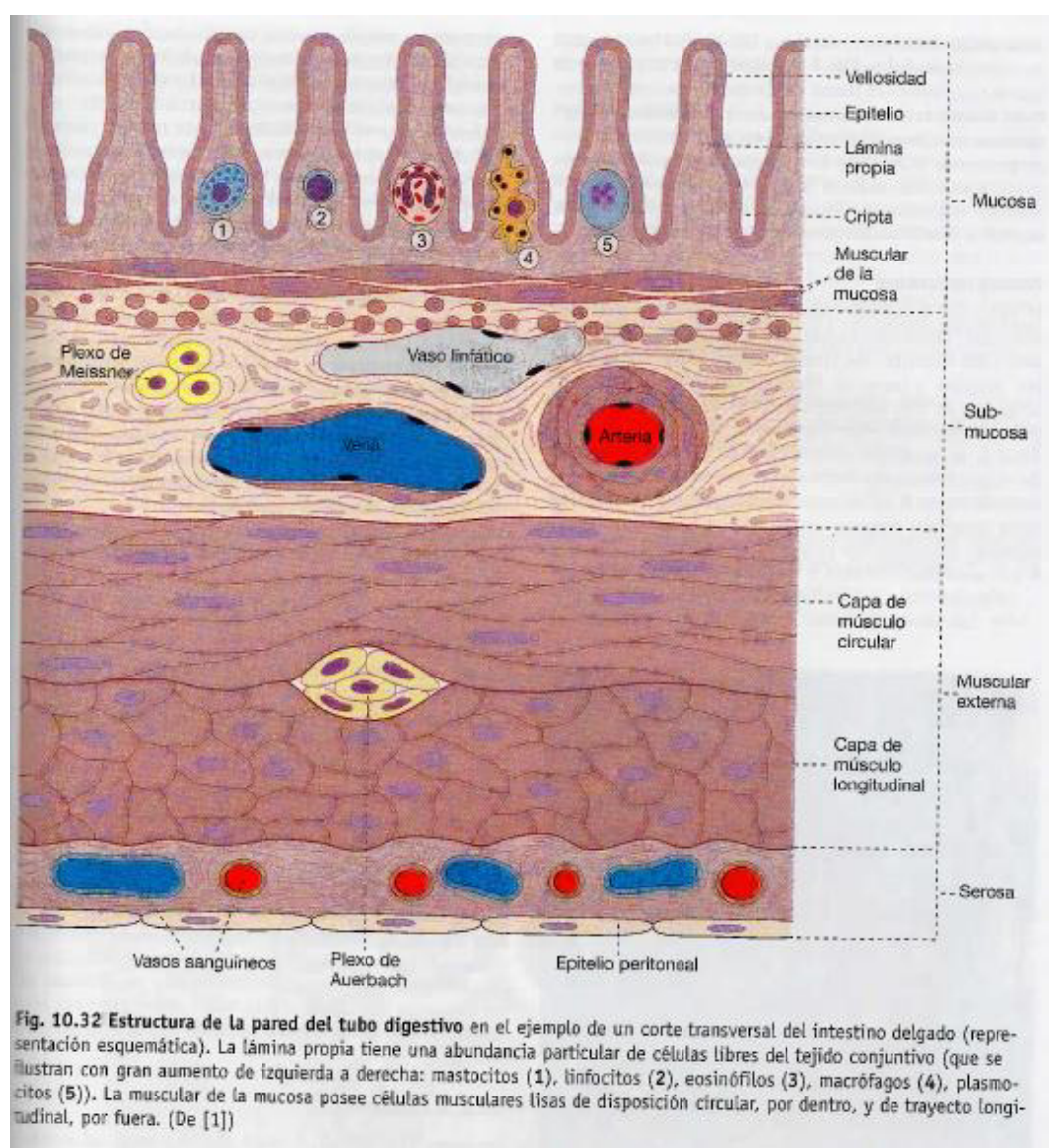
**2.3.3.5 Toxicidad.** Cáceres, López, Gonzales y Berger (1998) sobre un estudio de plantas de Guatemala para tratamiento por infecciones por protozoos demuestran la actividad del *Solanum americanum* Muller sobre *Tripanosoma cruzi*, además se demostró que el extracto de *Solanum americanum* es tóxico a *Artemia salina* sin embargo a una concentración de 160 ppm no muestra toxicidad aguda u oral en ratones, pero si una toxicidad intraperitoneal subaguda.

### **2.3.5 Estudio farmacológico**

**2.3.5.1 Anatomía del intestino.** El intestino constituye una gran superficie de absorción de agua, electrolitos y otros nutrientes. Al igual que los demás segmentos del tubo digestivo, la pared del intestino delgado está compuesta del exterior al interior por cinco capas: la serosa, que es una extensión del peritoneo; la muscular, que está formada por dos capas de fibras musculares lisas, una externa longitudinal y otra interna circular; la submucosa, formada por un tejido conjuntivo denso que contiene células dispersas, así como las glándulas de Brünner en el duodeno; la *muscularis mucosae*, que está constituida por una capa delgada de fibras musculares y la mucosa, formada por un epitelio de una sola capa que recubre un tejido conjuntivo denominado lámina propia. El intestino delgado tiene la forma de un tubo alargado, que en el adulto mide aproximadamente de cinco a ocho metros (ver figura 2). Consta de tres partes: el duodeno, el yeyuno y el íleon (Riveron, 1999).

En el músculo circular aislado de ratas se observó cuatro respuestas mecánicas por la estimulación nerviosa transmural, indicando cuatro diferentes tipos de innervación motora, excitatoria colinérgica, excitatoria peptidérgica, inhibitoria nitrérgica y nervio inhibitorio no adrenérgica, no colinérgica, no nitrérgica (Fujimoto, Shigemasa y Suzuki, 2010).

**2.3.5.2 Sistema nervioso entérico.** La función normal del tracto gastrointestinal es inervada por el sistema nervioso entérico (SNE). El SNE es un sistema similar a una malla de neuronas que está incrustado en el revestimiento del tracto gastrointestinal, recibe inervación de los sistemas simpático y parasimpático, pero puede actuar por sí solo. El SNE secreta neurotransmisores que implican muchos neuropéptidos como la acetilcolina, histamina, 5-HT, óxido nítrico y ATP. La actividad autónoma del SNE es responsable de las contracciones espontáneas en el íleon (Sadraei, Asghari, Motagedi, 2015), (Wood, 2007).



**Figura 2, Intestino delgado humano.** Fuente de Welsch U, Deller T. (2010). Sabotta Histología. 3ª edición.

El SNE controla la motilidad, el flujo sanguíneo, intercambio de nutrientes, secreción, procesos inmunológicos e inflamatorios en el intestino (Bassotti, Villanacci, Fisogni, Rossi, Baronio, Clenici, 2007). Su rol en el músculo liso intestinal es la contractibilidad y perístasis (Vianna, Ferreyra, Kaczorowski, Suarez, 2000). Conformada por neuronas y las células gliales entéricas, las ultimas mucho más abundantes (Bassotti et al., 2007). Formado por dos plexos uno externo que descansa entre las capas musculares longitudinales circular que recibe el nombre de plexo mientérico o Auerbach y otro interno llamado plexo submucoso o de Meissner. El plexo mientérico controla los movimientos gastrointestinales y el plexo submucoso la secreción y el flujo sanguíneo local.

Las fibras parasimpáticas y simpáticas conectan con los plexos mientéricos y submucosos, la estimulación de estos sistemas puede también activar o inhibir las funciones gastrointestinales. Las terminaciones nerviosas sensitivas que se originan en el epitelio gastrointestinal o en la pared intestinal envían fibras aferentes a ambos plexos del sistema entérico y además a los ganglios paravertebrales del sistema nervioso simpático por la medula espinal y el nervio vago en dirección al tronco encefálico (Guyton, 2000).

#### ***2.3.5.3 Tipos de neurotransmisores secretados por las neuronas entéricas.***

Ohama, Hori y Ozaki (2007), mencionaron que varios neurotransmisores como acetilcolina, hidroxitriptamina, sustancia P, motilina y prostaglandinas F2, inducen contracción celular en el músculo liso y traquininas, neuroquininas, serían co-transmisores relacionados con la excitación neuronal, mientras el péptido vasoactivo intestinal, el trifosfato de adenosina y óxido nítrico serían neurotransmisores inhibitorios (Vianna et al., 2000).

La interacción de acetilcolina e histamina con los receptores muscarínicos e histamínicos respectivamente causa despolarización y contracción en el músculo liso intestinal. Waksh y Singer demostraron que el potencial de acción se podría suscitar cuando los iones de bario estuvieron presentes en altas concentraciones a nivel extracelular. Los iones de bario despolarizan la membrana celular y abren los canales de calcio voltaje dependientes resultando la entrada de calcio (Brankovic, Kitic, Radenkovic, Veljkovic, Jankovic, Saveken, Zdunic, 2011).

Muchos músculos lisos viscerales, incluyendo aquellos del tracto gastrointestinal, típicamente co-expresan subtipos de receptores muscarínicos  $M_2$  y  $M_3$  que median la acción fisiológica del neurotransmisor acetilcolina parasimpática en la evocación de la excitación y contracción del músculo liso. La estimulación de los receptores muscarínicos provoca la apertura no-selectiva de los canales catiónicos en células del músculo liso del tracto gastrointestinal, así la despolarización se produce dando como resultado aumento de la afluencia de  $Ca^{2+}$  a través de canales de  $Ca^{2+}$  dependientes de voltaje, contracción del músculo liso y promoción de la motilidad intestinal (Volodymyr, Zholos, Aberle, Philipp, Dietrich, Zhu, Birnbaumer, Freichef, Flockerzi, 2009).

**2.3.5.4 Canales de calcio.** Los canales de calcio voltaje dependientes son canales iónicos que median la afluencia de calcio en respuesta a la despolarización de membrana y regulan procesos intracelulares, tales como la contracción, la secreción, la neurotransmisión y la expresión genética en una variedad de células. Los canales de calcio se clasifican por sus propiedades electrofisiológicas y farmacológicas en canales de tipo L (larga duración) es un canal de gran conductancia, que se encuentra ampliamente distribuido en tejidos, especialmente el corazón y tejido liso vascular, que produce corriente de larga duración en despolarizaciones fuertes y es inhibida por drogas del tipo de las dihidropiridinas (DHP).

Los canales tipo N (neuronal) también es de larga duración, no son bloqueados por DHP. En las células de Purkinje, tres canales adicionales han sido identificados, corrientes de tipo P son bloqueados por bajas concentraciones de  $\omega$ -agatoxin, mientras que la de tipo Q es sólo sensible a altas concentraciones. Las corrientes residuales, que eran resistentes a todos los bloqueadores de calcio conocidas en el momento de su descubrimiento, fueron llamados R (resistente). El último grupo de los canales de calcio dependientes del voltaje, la T (transitorio), se caracteriza por una conductancia pequeña y transitoria activado a despolarizaciones débiles.

Los antagonistas del calcio no tienen ningún efecto sobre los músculos esqueléticos; sin embargo, influyen en el músculo cardíaco disminuyendo la actividad de marcapasos y la conducción. En el tracto gastrointestinal los



antagonistas del calcio utilizados para las condiciones cardiovasculares parecían ser opciones potenciales para el alivio de los síntomas en el colon irritable al relajarlo. Por lo tanto, a finales de 1980, nicardipina fue propuesto para el tratamiento del síndrome del intestino irritable, sobre la base de sus propiedades espasmolíticos, sin embargo, efectos secundarios cardiovasculares han limitado seriamente la aplicación de tales antagonistas del calcio por lo que aún se sigue investigando sustancias que actúan selectivamente sobre el tracto gastrointestinal (Annahazi, Roka, Rosztoczy, Wittman, 2014).

## **2.4. Marco conceptual**

### **2.4.1 Acetilcolina**

Es un neurotransmisor natural que es secretado durante la estimulación neuronal, esta causa contracción por activación de los receptores muscarínicos en el músculo liso. La contracción inducida por la acetilcolina es bloqueada por los antagonistas de los receptores muscarínicos como la atropina (Sadraei et al., 2015)

### **2.4.2 Alcaloides**

Sustancias básicas que contienen uno o más átomos de hidrógeno como parte de un sistema cíclico, que manifiestan significativa actividad farmacológica y han sido biosintetizados de aminoácidos. Constituyen el grupo más grande de metabolitos secundarios de las plantas, se encuentran en semillas, cortezas, raíces y hojas en estado libre, como glicósidos o formando sales con ácidos orgánicos, las principales familias que contienen alcaloides son; Apocinaceae, Papaveraceae, Ranunculaceae, Solanaceae, Rutaceae, Rubiaceae. Uno de los principales alcaloides es la atropina que posee actividad antiespasmódica (Lock, 1994).

### **2.4.3 Determinación de $DL_{50}$ .**

Es la dosis letal capaz de matar el 50 % de animales (Guimaraes et al., 2015), para la determinación de dosis letal media son necesarias evaluaciones toxicológicas después de exposiciones repetidas requeridas por las agencias reguladoras para caracterizar el perfil toxicológico de una sustancia.

En la investigación bioquímica toxicológica es necesario investigar efectos toxicológicos en tejidos específicamente en hígado y riñón, los cuales nos darán una información útil, algunas enzimas y proteínas pueden usarse como indicadores hepatocelulares como gamma glutamil transferasa, bilirrubina y otros como biomarcadores de daño funcional de nefrona (creatinina y urea en sangre) (Traesel et al, 2014) las muertes se registran y por lo general la dosis letal media según la sustancia a estudiar es predicha. (Fei et al., 2013).

En la evaluación de dosis letal media, el incremento de peso después de la administración de la droga indica ausencia de toxicidad, así como la disminución de peso indica efecto tóxico. (Okoye et al., 2012)

#### ***2.4.4 Efecto antiespasmódico***

Relajación del músculo liso, producido por un grupo de drogas llamadas espasmolíticas o antiespasmódicas, como la papaverina, agentes anticolinérgicos como escopolamina, hioscina y bloqueantes de los canales de calcio como el bromhidrato de pinaverio (Annahazi et al., 2014).

#### ***2.4.5 Espasmo***

Dolor abdominal comúnmente causado por la contracción poderosa del músculo liso por la acción del sistema nervioso entérico. Clínicamente el dolor causado por espasmos gastrointestinales es generalmente tratado con drogas que inducen relajación del músculo liso (Sato, Xiuhe, Nagai, Tani, Akao, 2007)

#### ***2.4.6 Extracto acuoso***

Sustancia obtenida por extracción de alguna parte de la planta o vegetal triturado con agua o vapor de agua. Los componentes extraídos son de gran importancia con respecto no solo a los rendimientos de los compuestos que se van a tener sino a la naturaleza química de los compuestos que se pueden obtener (Frias, 2005).

#### ***2.4.7 Flavonoides***

Son compuestos fenólicos no constituyentes, no energéticos de la parte humana. Se encuentra en semillas, frutos y bebidas como el vino y la cerveza. Se ha identificado más de 5000 flavonoides diferentes. Son pigmentos naturales presentes en vegetales y que protegen al organismo de daño producido por oxidantes, se ubican

principalmente en las hojas y en el exterior de las plantas. (Martínez, Gonzales, Culebra, Tuñón, 2002). Presentan numerosas actividades biológicas antibacteriana, antifúngica, antiviral, antiagregante plaquetario, antiespasmódica, inmunomoduladora, hepatoprotectora, etc. (Martino, 2000).

#### **2.4.8 Histamina**

La histamina no es sintetizada en las neuronas entéricas ni es considerada un neurotransmisor en el sistema nervioso entérico, los mastocitos y los neutrófilos son la fuente de histamina en el intestino. La administración de histamina imita la acción de los mastocitos y neutrófilos excitando las neuronas en el plexo mientérico y submucoso del cobayo. Tiene tres acciones neuronales, la primera que ocurre en las células neuronales del cuerpo es una larga y duradera excitación mediada por los receptores  $H_2$ . La segunda es una rápida excitación de sinapsis nicotínica sin embargo esta actúa como un inhibidor pre sináptico, en los receptores de histamina  $H_3$  suprimiendo la transmisión de sinapsis colinérgica. Y la tercera es prevenir la inhibición por la inervación simpática del intestino y la secreción mucosa (Wood, 2007)

#### **2.4.9 Motilidad gastrointestinal**

Son los movimientos del sistema digestivo y el tránsito de contenidos dentro de él, cuando los nervios o músculos no funcionan con fuerza y coordinación normales se producen los desórdenes de motilidad gastrointestinal los cuales incluyen gastroparesia, reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome de colon irritable (Wang et al., 2017).

#### **2.4.10 Órgano aislado**

El tejido muscular liso aislado del intestino delgado genera contracciones periódicamente. Estas actividades mecánicas están evocadas por cambios en el potencial de membrana, de aparición reciente en células intersticiales de la región mientérica que originan espontánea actividad eléctrica en el músculo liso. (Kito y Suzuki, 2006) y por Spencer, Kenton y Smith (2003).

#### **2.4.11 Taninos**

Son compuestos fenólicos derivado de flavonoides poliméricos son hidrosolubles y condensados (Marcano y Hasegawa, 2002) Los taninos presentes en el extracto precipitan las proteínas en la mucosa intestinal formando los tannatos de proteína, lo que hace que la mucosa intestinal sea más resistente a la alteración química y por lo tanto reduce los movimientos peristálticos y la secreción intestinal (Tadesse, 2017)

#### **2.4.12 Toxicidad aguda**

Capacidad de una sustancia para producir efectos adversos dentro de un corto plazo de tiempo usualmente dentro de las 24 horas, después de la administración de una dosis única o tras dosis o exposiciones múltiples en 24 horas (Repetto y Reppetto, 2009).

## CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

### 3.1. Tipo y diseño de la investigación

La investigación es de tipo experimental, prospectiva y longitudinal

**Tabla 1. Diseño experimental para evaluar el efecto antiespasmódico y toxicidad aguda del extracto acuoso del *Solanum americanum* Muller.**

Grupo	Variable Independiente	Variable Dependiente
I	Íleon aislado del cobayo	Porcentaje de relajación
II	Solución salina 2 mL/kg	Tránsito intestinal
III	Extracto acuoso de hojas 50 mg/kg	Tránsito intestinal
IV	Extracto acuoso de hojas 250 mg/kg	Tránsito intestinal
V	Extracto acuoso de hojas 500 mg/kg	Tránsito intestinal
VI	Atropina 0,1 mg/kg	Tránsito intestinal
VII	Extracto acuoso de hojas 10 mg/kg (i.g)	Muertes o reacciones adversas
VIII	Extracto acuoso de hojas 100 mg/kg (i.g)	Muertes o reacciones adversas
IX	Extracto acuoso de hojas 1000 mg/kg (i.g)	Muertes o reacciones adversas
X	Extracto acuoso de hojas 125 mg/kg (i.g)	Muertes o reacciones adversas
XI	Extracto acuoso 250 mg/kg (i.g)	Muertes o reacciones adversas
XII	Extracto acuoso 400 mg/kg (i.g)	Muertes o reacciones adversas
XIII	Extracto acuoso 600 mg/kg (i.g)	Muertes o reacciones adversas

### 3.2. Unidad de análisis

Los objetos y animales de estudio son:

#### 3.2.1 Material botánico

*Solanum americanum* Muller, fue recolectada en el distrito de Huayucachi, provincia de Huancayo, región Junín- Perú, la planta fue identificada en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos según constancia N° 122-USM-2006 (ver Anexo 1)

### **3.2.2 Material biológico**

Se utilizaron ratones albinos para la evaluación de la toxicidad aguda del extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller y cobayos para la evaluación del efecto antiespasmódico en órgano aislado entre hembras y machos, ambos fueron adquiridos del Instituto Nacional de Salud (INS) del Ministerio de Salud de Lima, mantenidos bajo ciclos de luz - oscuridad de 12h /12h, y alimentados con comida balanceada adquiridos en el INS.

### **3.2.3 Material farmacológico**

Acetilcolina (Loba Chemic), Histamina (Sigma), Cloruro de Bário (Merck), Atropina (Sanderson), Hioscina (Medifarma), Dextrosa (J.T. BACKER), NaHCO<sub>3</sub>, NaCl, CaCl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (E. MERCK) y KCl (J T BACKER).

### **3.2.4 Material de laboratorio:**

Balanza analítica, marca OHAUS, modelo AS200, equipo de órgano aislado, equipo de disección, bebederos de agua, equipo de cómputo Core I3 (Marca Toshiba), comida procesada para cobayos y ratones albinos del Instituto Nacional de Salud- Ministerio de Salud Lima – Perú.

## **3.3. Población de estudio**

Por ser un proceso experimental se trabajó con la primera fase de experimentación que es la prueba de la planta en animales.

## **3.4. Tamaño de muestra**

Según los procedimientos a realizar y en base a las técnicas utilizadas se definieron las siguientes muestras; para el estudio fitoquímico preliminar se usó 0,5g del extracto acuoso según Golam (2013). Para la determinación de la actividad farmacológica sobre el íleon de cobayo, en acetilcolina e histamina cada grupo estaba conformado por seis animales, en la motilidad gastrointestinal cada grupo conformado por 10 ratones y la determinación de toxicidad aguda, los grupos están conformados por tres animales.

### 3.5. Selección de la muestra

Se seleccionaron diferentes muestras de acuerdo a los métodos utilizados aleatoriamente.

### 3.6. Técnicas de recolección de datos

#### 3.6.1. *Identificación de los grupos de metabolitos secundarios del extracto acuoso de Solanum americanum Muller (Ñushco), y estudio fitoquímico preliminar.*

**3.6.1.1 Identificación taxonómica de la planta.** Fue realizada en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

**3.6.1.2 Preparación del extracto.** Se preparó un extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller por extracción mecánica por el método de expresión, para obtener los principios activos disueltos en los fluidos propios de la planta por Kuklinski (2000). Se optó por esta obtención por ser la forma más parecida a su utilización tradicional.

**3.6.1.3 Estudio fitoquímico preliminar.** Se usó 0,5 g del extracto seco y se disolvió en 1mL de metanol; luego se colocó 0,1 mL de esta solución en tubos de ensayos, a los cuales se añadieron los siguientes reactivos según Golam (2013).

1. **Tubo I** : control negativo.
2. **Tubo II** : ninhidrina para determinar la presencia o ausencia de aminoácidos.
3. **Tubo III** : gelatina, para determinar la presencia de taninos.
4. **Tubo IV** : Dragendorff, para determinar la presencia o ausencia de alcaloides.
5. **Tubo V** : Mayer, para determinar la presencia o ausencia de alcaloides.
6. **Tubo VI** : Fehling, para determinar presencia o ausencia de azúcares.
7. **Tubo VII** : Lieberman espuma, para determinar la presencia o ausencia de saponinas.
8. **Tubo VIII** : Baget, para determinar presencia o ausencia de lactonas.
9. **Tubo IX** : Shinoda: Mg metálico + HCl (2 gotas), para determinar la presencia o ausencia de flavonoides.

### **3.6.2. Determinación del efecto antiespasmódico del *Solanum americanum* Muller**

**3.6.2.1 Método.** Estudio en el órgano aislado, íleon del cobayo (Orisapide, Amos y Akimbobola, 2001)

**3.6.2.2. Diseño experimental. Procedimiento.** Los cobayos hembras y machos fueron privados de alimento una noche antes del procedimiento pero con libre acceso al agua, sacrificados por dislocación cervical, se les hizo una laparotomía, y se le extrajo el íleon, el cual fue cortado en segmentos de 2 a 3 centímetros de largo. Los segmentos fueron colocados en un baño de órganos de 20 mL conteniendo una solución de tyrode, y mantenidos a  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  y aireados con 95 % de  $\text{O}_2$  y 5 % de  $\text{CO}_2$ . Las sustancias agonistas como acetilcolina, histamina y cloruro de bario fueron agregados, así como las antagonistas como atropina, hioscina y el extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller, la influencia en los extractos en las contracciones inducidas fue estudiada. (Cortés et al. 2006). Se definieron las concentraciones, la respuesta fue registrada por un quimógrafo, en el cual se evaluó la amplitud. La acetilcolina e histamina causan una rápida contracción en el íleon de cobayo (Cortes, Delgadillo, Hurtado, Domínguez, Medin y Auki, 2006)

**3.6.2.3 Indicadores de evaluación.** Relajación de la contracción del íleon.

### **3.6.3. Determinación de la motilidad gastrointestinal del extracto acuoso del *Solanum americanum* Muller.**

Método de Capasso por Orisapide et al. (2001), con modificaciones, diseño experimental que a continuación se presenta.

- Grupo II** : solución salina 2 mL/kg
- Grupo III** : extracto acuoso 50 mg/kg
- Grupo IV** : extracto acuoso 250 mg/kg
- Grupo V** : extracto acuoso 500 mg/kg
- Grupo VI** : atropina 0,1 mg/kg



**3.6.3.1 Procedimiento.** Se utilizaron ratones adultos albinos, los animales fueron privados de alimento por 24 h antes del experimento, con acceso libre al agua. Cada grupo fue conformado por 10 animales. Los que recibieron solución salina 2mL/kg (control negativo), 50 mg/kg, 250 mg/kg y 500 mg/kg de extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller, además 0,1 mg/kg de atropina (control positivo), todos por vía oral, y en todos los casos igual volumen (Ruiz, De la Paz, García, Sobasco, Carranza y Pereira, 2004). Cinco minutos después de la administración de la drogas, se administró 0,5 mL por vía oral de una suspensión de carbón activado al 5 % a cada animal. Pasados 30 minutos se sacrificaron los ratones por dislocación cervical y se extrae el tubo digestivo desde el cardias hasta la válvula ileocecal. Se mide la distancia recorrida por el carbón activado hasta el lugar más distal donde llegara esta sustancia como marcadora. Se tomó el largo total del intestino desde el píloro a la válvula ileocecal de cada ratón como 100 % para calcular porcentualmente el avance del carbón en cada animal (Morón, Furones y Pinedo, 1999)

**3.6.3.2 Indicadores de evaluación.** Disminución del tránsito intestinal en los ratones, de manera independiente a la dosis.

#### **3.6.4. Determinación de la toxicidad del extracto acuoso del *Solanum americanum* Muller.**

**3.6.4.1 Método.** Determinación de toxicidad aguda (Vega, 1997)

##### **3.6.4.2 Diseño experimental**

<b>Grupo VII</b>	: extracto acuoso 10 mg/kg (i.g)
<b>Grupo VIII</b>	: extracto acuoso 100 mg/kg (i.g)
<b>Grupo IX</b>	: extracto acuoso 1000 mg/kg (i.g)
<b>Grupo X</b>	: extracto acuoso 125 mg/kg (i.g)
<b>Grupo XI</b>	: extracto acuoso 250 mg/kg (i.g)
<b>Grupo XII</b>	: extracto acuoso 400 mg/kg (i.g)
<b>Grupo XIII</b>	: extracto acuoso 600 mg/kg (i.g)

**3.6.4.3 Procedimiento.** El extracto fue administrado a nivel intragástrico a los ratones albinos, de acuerdo al método Lorke, ratones hembras y machos estuvieron en ayunas una noche anterior, se formaron tres grupos cada uno de tres ratones, se administraron las dosis de 10, 100 y 1000 mg/kg, (i.g) para la determinación del rango letal.

Otros cuatro grupos de tres ratones cada uno fueron administrados con dosis de 125, 250, 400 y 600 mg/kg, los animales fueron observados las 24 h posteriores para el estudio de toxicidad aguda, las muertes fueron registradas para calcular la dosis letal media (Niaz, Ghayour, Syed, Ismail, Mehreen e Imran, 2011)

#### **3.6.4.4 Indicadores de evaluación.**

Número de ratones muertos

Número de reacciones adversas que presente.

### **3.7. Análisis e interpretación de la información**

La información fue procesada en el Software Bioestadística SPSS versión 20. Los resultados fueron expresados como media, análisis de varianza donde se presentan las medias, los mínimos y máximos, desviación y error típico seguido de la prueba de pos hoc Tukey y Dunnett con una  $p < 0,05$  fue considerada significativa (Emendorfer, Emenderofer, Brallato, Noldir y Cechinel, 2005). Para la prueba de hipótesis se utilizó la prueba T de student, también en el aplicativo SPSS V20, de acuerdo a las hipótesis planteadas, se presentan desviación típica, error típico de la media, significancia e intervalo de confianza de 95 %.

### **3.8. Consideraciones éticas**

En el proceso de investigación se respetaron los ciclos de luz/oscuridad normal, los animales han sido mantenidos en cajas acondicionadas a una temperatura de  $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$  con comida y agua en base a las recomendaciones de la publicación de problemas relacionados a animales para terapéutica y cuidados propuestos (Pasqualino, 2011) en Italia.

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Análisis, interpretación y discusión de resultados

El extracto de la hojas del *Solanum americanum* Muller en el estudio fitoquímico preliminar demostró que sus metabolitos principales son los taninos, aminoácidos, alcaloides, flavonoides y saponinas, como se muestra en el tabla 8, los taninos son un grupo único de metabolitos fenólicos que poseen una variedad de propiedades biológicas, incluyen actividad anticancerígena, anti-mutagénica, antimicrobiana, antioxidante así también han exhibido actividad antidiarreica como concluyo Liu et al. (2014). En un estudio fitoquímico de *Solanum violaceum*, revela la presencia de alcaloides, carbohidratos, flavonoides, fenoles, glucósidos, saponinas, diterpenos, proteínas y taninos (Sarwar et al, 2014) al igual que lo encontrado en el extracto acuoso de *Solanum americanum* Muller.

Otros metabolitos encontrados son los alcaloides, al igual que un estudio realizado en el extracto de frutas de *Solanun lycocarpum*, al que se le atribuyo actividad inmune estudiado por Abreu, Collins, Felipe, Rodrigues, Guidi, Jorge, Rodrigues, Zucolloto, Clovis, Daway y Kenupp(2013), los glicoalcaloides son metabolitos secundarios principalmente producidos por las especies solanáceas que presentaron actividad antiespasmódica (Manrique et al, 2013 ), al igual que los flavonoides (Moradi, Rafierian, Imani, Nosir, Shahrani, Rabieri y Ahbabadi, 2013).

En consecuencia, se puede postular que la actividad terapéutica presentada por el extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller, se debe a la combinación de varios compuestos químicos tales como taninos, alcaloides, aminoácidos, flavonoides y saponinas como lo reportado en un estudio con triterpeno saponina obtenida de diferentes plantas medicinales, mostrando actividad antiespasmódica y disminución del tránsito intestinal (Cortes et al., 2006)

La contracción del musculo liso intestinal se produce por incremento de calcio intracelular ya sea por liberación de calcio de los depósitos intracelulares o por aumento de permeabilidad de membrana (Macedo, Vasconcelos, Martínez, Lira, Santos y Silva, 2011). En la actividad antiespasmódica están involucrados varios

mecanismos Bagheri, Hyezzian y Deshti (2014), uno de ellos es el bloqueo la acción de las vías excitatorias, colinérgicas, histaminérgicas, otro es imitando la acción de los sistemas inhibitorios como adrenérgicos, purinérgico, GABAérgicas y/o óxido nítrico. En el resultado obtenido reduce las contracciones inducidas por acetilcolina e histamina en el músculo liso intestinal (Moradi et al., 2013) ver tabla 3 y 5.

La contracción inducida por acetilcolina es a través de la unión con sus receptores muscarínicos M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub>, disminución del AMPc, incremento de calcio intracelular o afectando el receptor nicotínico, los resultados demuestran que la contracción producida por acetilcolina en el íleon sin administrar el extracto permanece contraído sin ninguna disminución de la fuerza contráctil afirma Moradi et al.(2013), por lo que se determinó que la actividad antiespasmódica es por la presencia del extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller y que compite por los receptores muscarínicos.

En caso de la histamina las contracciones son inducidas por la unión con el receptor H<sub>1</sub> para producir la despolarización y contracción del músculo liso, permitiendo la afluencia de sodio, que causa una despolarización de la membrana celular, esta despolarización abre los canales de calcio dependientes de voltaje (Cortes et al., 2006) los resultados indicaron que la disminución observada en la fuerza contráctil fue debido a la actuación del extracto y no por fatiga muscular, la actividad del extracto frente a acetilcolina e histamina sugiere que no tiene un efecto selectivo (Hassan et al., 2013). Podríamos concluir que el extracto exhibió un efecto espasmolítico por bloqueo de receptores muscarínicos e histamínicos (Devi, Ismail y Sim, 2011).

La actividad sobre la motilidad intestinal se atribuye principalmente a los taninos que contiene el extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller (Vikas, 2012) disminuyo el tránsito intestinal del carbón activado por lo que se concluyó que inhibe la motilidad gastrointestinal en comparación con atropina un antagonista colinérgico de receptores muscarínicos que se usó como control positivo, obteniéndose un 67 % de inhibición a una concentración de 500 mg/mL como se muestra en la prueba T de student en la tabla 7, según el diseño experimental propuesto, los resultados de medias se pueden observar en la tabla 15.

Las dosis para la determinación de toxicidad aguda no inducen a muerte ni efectos tóxicos hasta los 2000 mg/kg (Mahdi, Hosseinzadeh, Shokoohinia, Aslany y Kamali, 2012), por lo que se puede afirmar que el extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller son seguras como lo encontrado también por Varas (2009), en Lima quien realizó un estudio de toxicidad crónica en ratones y reporto que no tuvieron alteraciones tanto en resultados de laboratorio como histológicos.

## 4.2. Prueba de hipótesis

### 4.2.1 Hipótesis

El extracto acuoso de las hojas de *Solanum americanum* Muller (Ñushco) posee efecto antiespasmódico en cobayos y no presenta toxicidad aguda en ratones.

Para la comprobación de la hipótesis se trabajó lo siguiente:

**4.2.2.1 Determinación del efecto antiespasmódico de las hojas del *Solanum americanum* Muller.** Para la determinación el efecto antiespasmódico sobre el músculo liso intestinal a concentraciones efectivas del extracto acuoso de las hojas de *Solanum americanum* Muller, se observó la actividad antiespasmódica en el músculo en presencia de acetilcolina e histamina, planteándose lo siguiente:

$H_0 = 40 \%$  de actividad antiespasmódica del músculo liso

$H_1 < 40 \%$  de actividad antiespasmódica del músculo liso

Se realizó la Prueba T en el bioestadístico SPSS V20, para probar la hipótesis obteniéndose lo presentado en la tabla 2 y tabla 3 y teniendo como significancia 0,449 mayor a 0,05, se acepta la hipótesis nula.

**Tabla 2. Estándares estadísticos para la muestra en Acetilcolina del Extracto acuoso de *Solanum americanum* Muller.**

Estadísticos para la muestra en acetilcolina				
	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Porcentaje de Relajación	42	43,4838	29,53006	4,55659

**Tabla 3. Prueba de hipótesis en una muestra en acetilcolina del Extracto acuoso de *Solanum americanum* Muller.**

	<i>Valor de prueba = 40</i>					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
Porcentaje de Relajación	0,765	41	0,449	3,48381	-5,7184	12,6860

En el caso de histamina se planteó la siguiente hipótesis,

$H_0 = 40\%$  de actividad antiespasmódica del músculo liso

$H_1 < 40\%$  de actividad antiespasmódica del músculo liso

Para lo que se realizaron la Prueba T en el bioestadístico SPSS V20, obteniéndose lo presentado en la tabla 4 y tabla 5, y teniendo como significancia 0,388 mayor a 0,05, se acepta la hipótesis nula.

**Tabla 4. Estándares estadísticos para la muestra en histamina del Extracto acuoso de *Solanum americanum* Muller.**

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación típ.</i>	<i>Error típ. de la media</i>
Porcentaje de Relajación	30	45,1710	32,29249	5,89578

**Tabla 5. Prueba de hipótesis en una muestra en histamina del Extracto acuoso de *Solanum americanum* Muller.**

	<i>Valor de prueba = 40</i>					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
Porcentaje de relajación	0,877	29	0,388	5,17100	-6,8872	17,2292

**4.2.2.2 Determinación de la motilidad gastrointestinal del extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller** La prueba de hipótesis para la determinación de motilidad intestinal se observó a través del recorrido de carbón activado, para lo que se planteó lo siguiente:

$H_0 = 67$  % de cm de recorrido de carbón activado

$H_1 > 67$  % de cm de recorrido de carbón activado

Para lo que se realizó la prueba T en el estadístico SPSS V20, obteniéndose los resultados como se presenta en la tabla 6 y tabla 7, aceptándose la hipótesis nula.

**Tabla 6. Estándares estadísticos para una muestra en el Tránsito intestinal del Extracto acuoso de *Solanum americanum* Muller.**

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación típ.</i>	<i>Error típ. de la media</i>
Recorrido	30	69,8323	5,80468	1,05979

**Tabla 7. Prueba de hipótesis para una muestra en el tránsito intestinal del Extracto acuoso de *Solanum americanum* Muller.**

<i>Valor de prueba = 67</i>						
	<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>Sig.</i> (bilateral)	<i>Diferencia de medias</i>	<i>95% Intervalo de confianza para la diferencia</i>	
					<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>
Recorrido	2,673	29	0,012	2,83233	0,6648	4,9998

### **4.3. Presentación de resultados**

#### **4.3.1. Rendimiento del extracto**

Calculado 100 g, de las hojas de la planta:

$$\% P = 5g/100g \times 100 = 5 \%$$

#### 4.3.2. *Marcha fitoquímica del extracto acuoso de las hojas del Solanum americanum Muller*

En la tabla 8 muestra gran cantidad de taninos seguido de alcaloides y aminoácidos encontrado en el extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller.

**Tabla 8. Metabolitos secundarios del extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller, según marcha fitoquímica.**

Ensayo	Método	Resultados
Alcaloides	Drangendorff / Mayer / Wagner	++
Aminoácidos	Ninhidrina	++
Azucares	Fehling	+
Flavonoides	Shinoda	+
Taninos	Cloruro férrico Gelatina	+++
Saponinas	Lieberman espuma	+
Lactonas	Baget	-

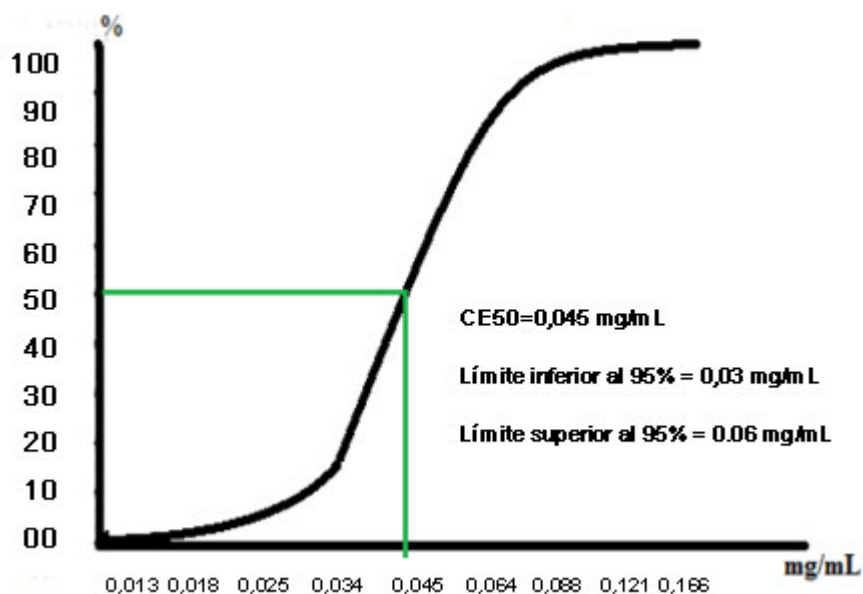
Leyenda: Ninguno (-); poca cantidad (+); regular cantidad (++); abundante cantidad (+++).

#### 4.3.3. *Evaluación de la actividad farmacológica. Estudio en el íleon del cobayo.*

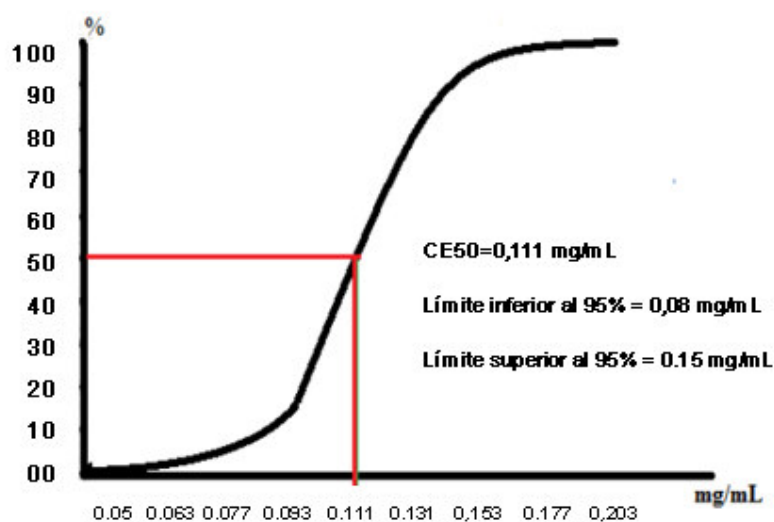
Se definieron las concentraciones efectivas medias de los agonistas, como acetilcolina que fue 0,045 mg/mL, histamina 0,111 mg/mL, ver figura 3 y 4.

Y de los antagonistas atropina 0,015 M y de la hioscina  $1,5 \times 10^{-3}$  M.





**Figura 3. Concentración efectiva media de contracción en el íleon de cobayo de acetilcolina.**



**Figura 4. Concentración efectiva media de contracción en el íleon de cobayo de histamina.**

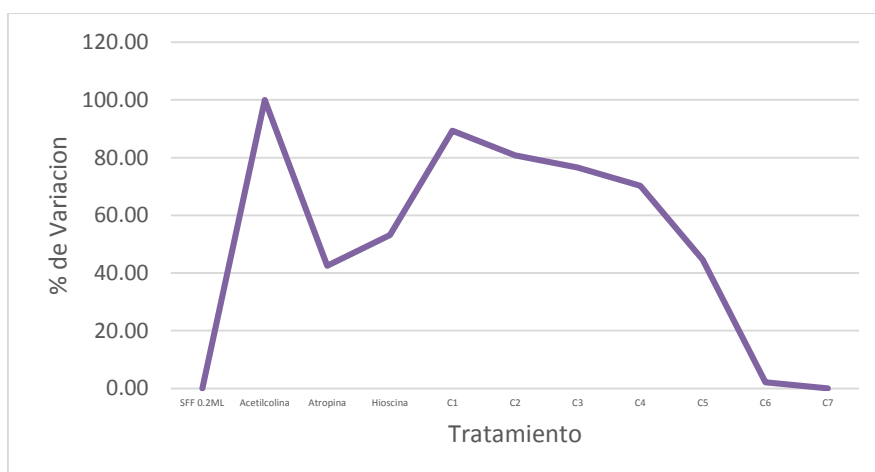
Se trabajó con un blanco de suero fisiológico, luego se indujo a la contracción del íleon con el agonista acetilcolina, se consideró como el 100% a la amplitud producida por el antagonista los resultados obtenidos se presentan en la tabla 9 y figura 5.

**Tabla 9. Efecto antiespasmódico del extracto acuoso del *Solanum americanum* Muller sobre la contracción del íleon de cobayo inducida por acetilcolina.**

N° de Concentración	Valor Medio	% de Variación
SFF 0.2 mL	0	0.00
Acetilcolina	4.7	100.00
Atropina	2	42.55
Hioscina	2.5	53.19
C1	4.2	89.36
C2	3.8	80.85
C3	3.6	76.60
C4	3.3	70.21
C5	2.1	44.68
C6	0.1	2.13
C7	0	0.00

% de variación= (efecto del tratamiento x 100/efecto contráctil de Ach)

Aquí se puede observar el efecto de antiespasmódico que presenta el extracto acuoso luego de la contracción producida por la acetilcolina.



**Figura 5. Porcentaje de variación del efecto antiespasmódico del extracto acuoso del *Solanum americanum* Muller sobre el íleon de cobayo en acetilcolina.**

La concentración mínima del extracto de las hojas del *Solanum americanum* Muller como antagonista en presencia de acetilcolina fue de 0,5 g/mL y la máxima 3,5 g/mL en acetilcolina, se pudo definir como concentración efectiva media del extracto 1,8 g/mL como se muestra en las tablas 10, 11 y figura 6.

Las concentraciones son las que a continuación se muestran, C1 (0,5 g/mL), C2 (0,75 g/mL), C3 (1 g/mL), C4 (1,25 g/mL), C5 (1,5 g/mL), C6 (2,5 g/mL) y la última es C7 (3,5 g/mL).

**Tabla 10. Definición de medias de concentración del extracto acuoso del *Solanum americanum* Muller frente a acetilcolina.**

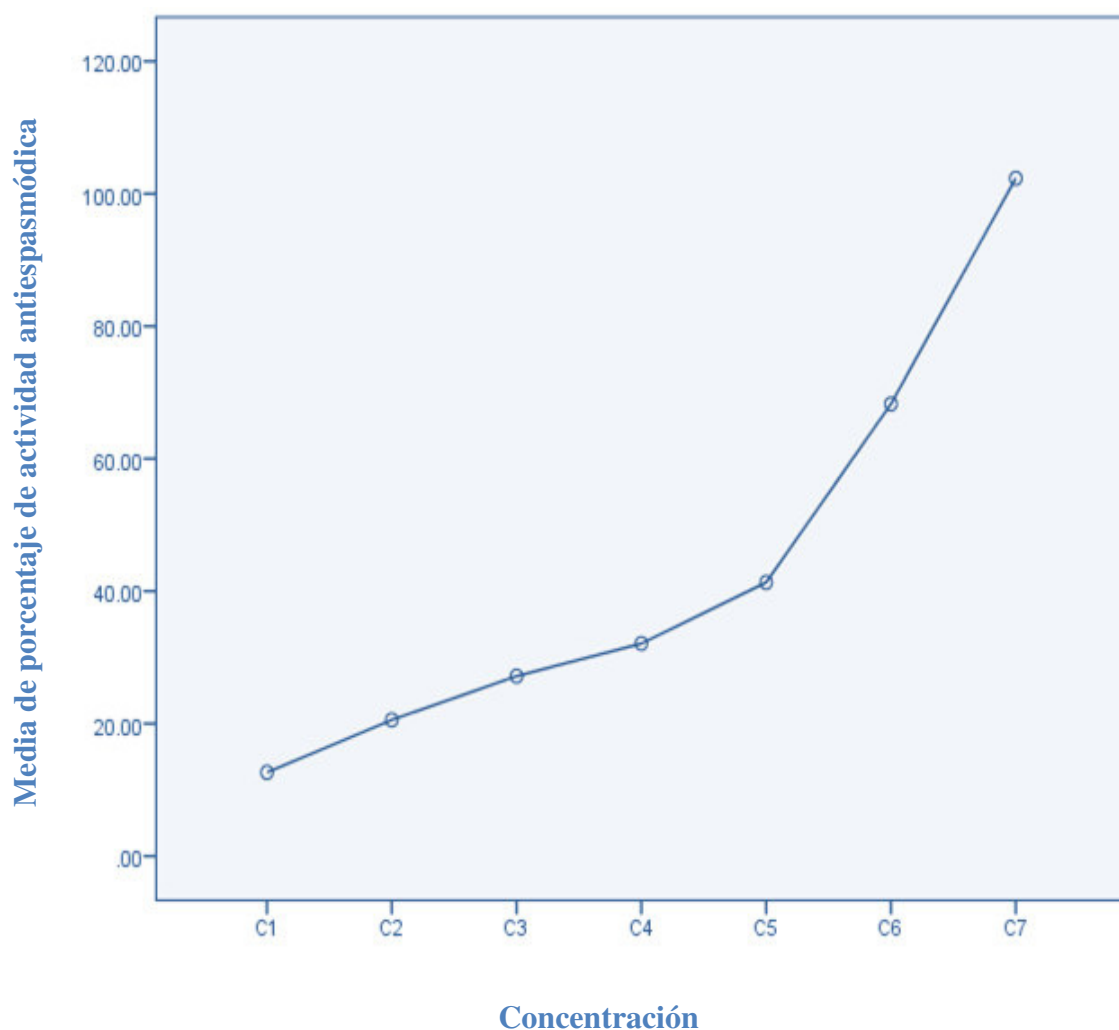
	N	Media	Desviación típica	Error típico
C1	6	12,6433	0,91673	0,37425
C2	6	20,5617	0,44305	0,18088
C3	6	27,1717	0,99835	0,40757
C4	6	32,0967	0,16669	0,06805
C5	6	41,3117	0,72904	0,29763
C6	6	68,2683	0,81106	0,33111
C7	6	102,3333	1,36626	0,55777
Total	42	43,4838	29,3006	4,55659

**Tabla 11. Definición de límites de concentración del extracto acuoso del *Solanum americanum* Muller frente a acetilcolina.**

	N	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
		Límite inferior	Límite superior		
C1	6	11,6813	13,6054	11,05	13,89
C2	6	20,0967	21,0266	20,15	21,02
C3	6	26,1240	28,2194	26,00	28,98
C4	6	31,9217	32,2716	31,80	32,28
C5	6	40,5466	42,0767	40,00	42,05
C6	6	67,4172	69,1195	66,76	69,01
C7	6	100,8995	103,7671	100,00	104,00
Total	42	34,2816	52,6860	11,05	104,00

Para el procesamiento de datos se utilizó ANOVA de un factor como se muestra en la tabla 11, obteniéndose una F de 8145,553 y una significancia de 0,000.

Las concentraciones medias del porcentaje actividad antiespasmódica del extracto acuoso de las hojas de *Solanum americanum* Muller en acetilcolina (ver figura 3).



**Figura 6. Porcentaje de actividad antiespasmódica del extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller en acetilcolina. Fuente: datos de la tabla 10.**

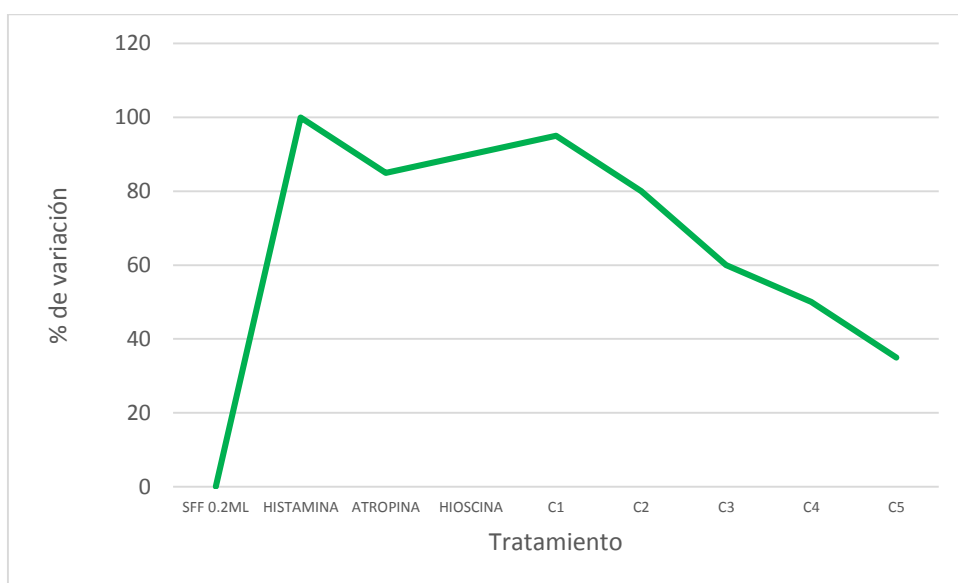
Mientras que en histamina la concentración mínima como antiespasmódico fue de 0,75 g/mL y la máxima obtenida fue 2 g/mL como se observa en la figura 7 y en la tabla 12.

**Tabla 12. Efecto antiespasmódico del extracto acuoso del *Solanum americanum* Muller sobre la contracción del íleon de cobayo inducida por histamina.**

N° de Concentración	Valor Medio	% de Variación
SFF 0.2 mL	0	0
Histamina	2	100
Atropina	1.7	85
Hioscina	1.8	90
C1	1.9	95
C2	1.6	80
C3	1.2	60
C4	1	50
C5	0.7	35

% de variación= (efecto del tratamiento x 100/efecto contráctil de histamina)

En la siguiente figura observamos el nivel de contracción producido por histamina y la respuesta antiespasmódica después de la aplicación del extracto acuoso.



**Figura 7. Porcentaje de variación del efecto antiespasmódico del extracto acuoso del *Solanum americanum* Muller sobre el íleon de cobayo en histamina.**

Para la relajación del íleon del extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller en presencia de histamina se definieron las siguientes concentraciones; C1 (0,75 g/mL), C2 (1 g/mL), C3 (1,25 g/mL), C4 (1,5 g/mL) y C5 (2 g/mL), los resultados obtenidos se presentan en la tabla 13.

**Tabla 13. Definición de medias de concentración del extracto acuoso del *Solanum americanum* Muller frente a histamina.**

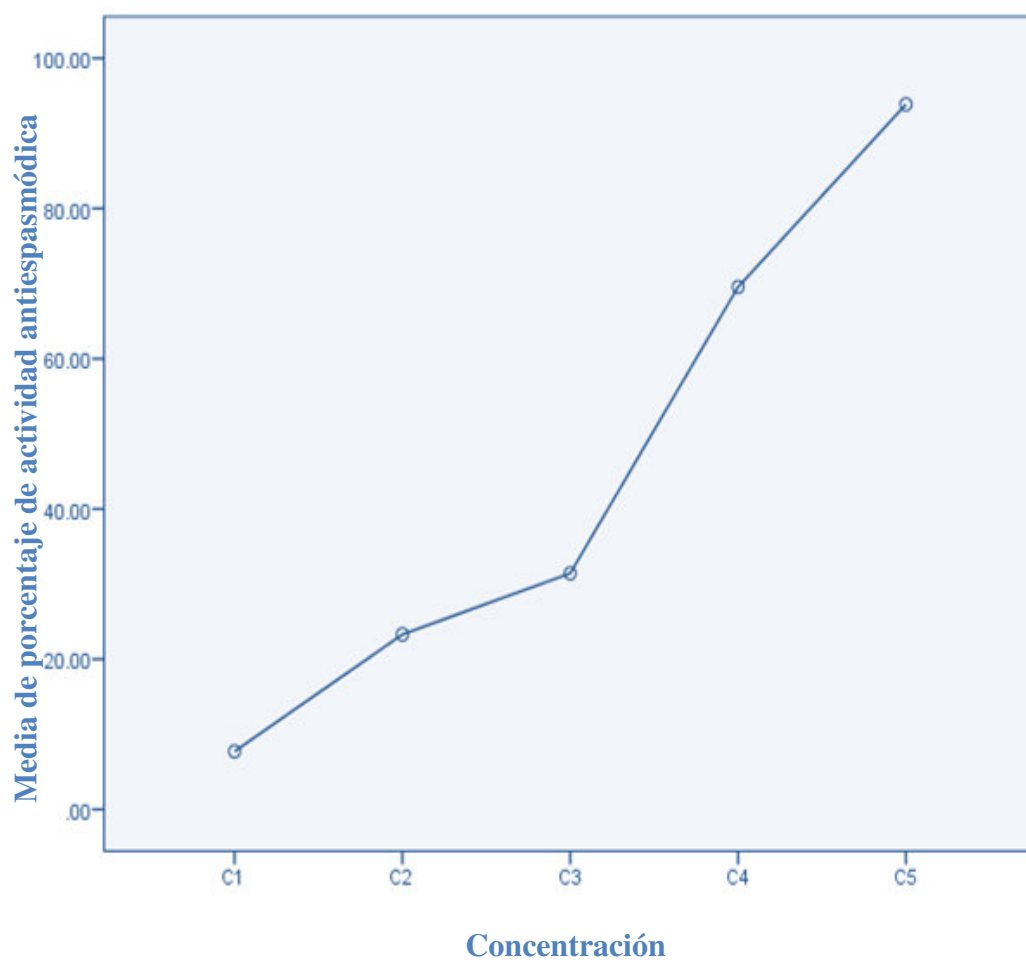
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación típica</i>	<i>Error típico</i>
C1	6	7,7183	0,18681	0,07626
C2	6	23,2883	1,03101	0,42091
C3	6	31,4267	0,71629	0,29242
C4	6	69,5550	1,04065	0,42484
C5	6	93,8667	1,41657	0,57831
Total	30	45,1710	32,29249	5,89578

**Tabla 14. Definición de límites de concentración del extracto acuoso del *Solanum americanum* Muller frente a histamina.**

	<i>N</i>	<i>Intervalo de confianza para la media al</i>		<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
		<i>95%</i>			
		Límite inferior	Límite superior		
C1	6	7,5223	7,9144	7,50	8,00
C2	6	22,2064	24,3703	21,89	25,00
C3	6	30,6750	32,1784	30,76	32,60
C4	6	68,4629	70,6471	68,00	71,00
C5	6	92,3801	95,3533	92,30	96,00
Total	30	33,1128	57,2292	7,50	96,00

Se realizó anova de un factor para el procesamiento de datos obteniéndose una F de 8035, 709 y una significancia de 0,000

Las concentraciones medias del porcentaje de la actividad antiespasmódica del extracto acuoso de las hojas de *Solanum americanum* Muller en histamina (figura 8).



**Figura 8. Porcentaje de actividad antiespasmódica del extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller en histamina.** Fuente: Datos de la tabla 13.

#### 4.3.4. Estudio de la motilidad gastrointestinal en ratones.

Para lo que se definieron concentraciones efectivas y se compararon con control en el caso del control positivo se utilizó la atropina y se presentan las medias en la tabla 15. Se toma como 100 % el largo del intestino, el resultado esta expresado como porcentaje de centímetros de recorrido.

**Tabla 15. Inhibición de la motilidad gastrointestinal del extracto acuoso de las hojas de *Solanum americanum* Muller.**

<i>Concentración</i>	<i>Media</i>	<i>N</i>	<i>Desv. típ.</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
positivo	55,1070	10	0,28968	54,87	55,65
negativo	83,4580	10	0,97191	81,94	84,98
Concentración 1	73,9570	10	0,43048	73,50	75,03
Concentración 2	73,7350	10	0,57616	73,00	75,21
Concentración 3	61,8050	10	0,79320	60,00	62,87
Total	69,6124	50	10,11053	54,87	84,98

Todos los datos son trabajados a un intervalo de confianza de un 95 % y se realizó la prueba ANOVA.

#### 4.3.5. *Determinación de la toxicidad del extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller.*

**Estudios de toxicidad aguda del extracto acuoso del *Solanum americanum* Muller en ratones.** En el estudio de toxicidad aguda del *Solanum americanum* Muller, se observa que no presenta toxicidad aguda, todos los animales permanecen vivos y no presentan grados de ataxia, ni convulsiones ni incremento de diuresis durante la prueba, como se presenta en la tabla 16. Se siguieron administrando dosis en la primera etapa hasta los 2000 mg/kg y no presentaron efectos adversos.

**Tabla 16. Determinación de toxicidad aguda del *Solanum americanum* Muller en ratones.**

<b>Dosis (mg/kg de peso)</b>				
1° Etapa	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	
	10mg	100mg	1000mg	
	Todos vivos	Todos vivos	Todos vivos	
2° Etapa	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
	125mg	250mg	400mg	600mg
	Todos vivos	Todos vivos	Todos vivos	Todos vivos



## CONCLUSIONES

- 1 El extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller (Ñushco) evidencio presencia de compuestos como taninos, alcaloides, aminoácidos, flavonoides y saponinas.
- 2 Se demostró efecto antiespasmódico del extracto acuoso en el músculo liso intestinal de cobayos.
- 3 En el análisis experimental del extracto acuoso demostró que inhibe la motilidad gastrointestinal en ratones, manifestándose menor motilidad a 500 mg/kg.
- 4 La toxicidad aguda del extracto en ratones revelo que la  $DL_{50}$  estaría sobre una dosis mayor a 2000 mg/kg.

## RECOMENDACIONES

1. Es necesario realizar un estudio detallado de presupuesto e inversión como medicina alternativa del extracto acuoso de las hojas del *Solanum americanum* Muller para difundir su uso como planta medicinal antiespasmódica segura.
2. Se sugiere continuar el estudio farmacológico a la fase preclínica y clínica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abreu M, Collins C, Felipe J, Rodrigues L, Guidi L, Jorge R, Rodrigues V, Zucolloto S, Clovis J, Dewey J, Kenupp J. (2013). Immunomodulatory effect of the alkaloidic extract of *Solanum lycocarpum* fruits in mice infected with *Schistosoma mansoni*. *Experimental Parasitology* 133: 396-402.
- Acosta I. (2003) Manual de Agrotecnología para la producción de plantas medicinales. Pendiente de publicación.
- Annahazi A, Roka R, Rosztoczy A, Wittmann T. (2014). Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 20:6031-6043.
- Altesor, P., González, A., & Schmidt, S. (2016). First report of *Tequus schrottkyi* (Konow) (Hymenoptera: Pergidae) in Uruguay, and information about its host plant and biology. *Biodiversity Data Journal*, (4), e7538. Advance online publication.
- Arnalich F, Martínez – Hernández P.L., Capitán C.F., Camacho J. (1998) Tratamiento de la dispepsia funcional y del síndrome del intestino irritable. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud.
- Bagheri S, Hejazzian S, Dashti R. (2014). The relaxant effect of Seed's essential oil and oleo-gum-resin of *ferula Assa-foetida* on Isolated rat's Ileum. *Annals of medical and Health sciences research*; (4).
- Bassotti G, Villanacci V, Fisogni S, Rossi E, Beronio P, Clerici C, et al. (2007) Enteric glial cells and their role in gastrointestinal motor abnormalities. Introducing the neurogliopathies. *World Journal of Gastroenterology*. August 14; 13(30): 4035-4041.
- Brankovic S, Kitic D, Radenkovic M, Veljkovic S, Jankovic T, Savikin K, Zdunic G. (2011). Spasmolytic activity of the Ethanol Extract of *sideritis raeseri* spp. *Raeseri Boiss & Heldr* on the Isolated Rat Ileum Contractions. *Journal of Medicinal Food*. 14;5:495-498.
- Cáceres A, Lopez B, Gonzales S, Berger J. (1998). Plants used in Guatemala for the treatment of protozoal infections. I Screening of activity to bacteria,

- fungi and *American trypanosomes* of 13 native plants. *Etnopharmacol.* Oct;62(3). 195-202.
- Cortés A, Delgadillo A, Hurtado M, Domínguez A, Medina J, Auki K. (2006). The Antispasmodic Activity of *Beddlea scordioides* and *Buddleja perfoliata* on Isolated Intestinal Preparation. *Biol. Pharm Bull.* 29(6)1186-1190.
- Cheng-Jeng Tai, Chen-yen Choong, Yeu-Ching Shi, Yu-Chun Lin, Chia-Woei Wang, Bao-Hong Lee, Chen-Jei Tai. (2016). *Solanum nigrum* Protect against Hepatic Fibrosis via Supression of Hyperglycemia in High-Fat/Ethanol Diet-Induced Rats. *Molecules*, 21(3), 269; doi:10.3390/molecules21030269.
- Chih –Yu Chi, Li-Na Liao, Cheng-Mao Ho, Chia-huei Chou, Mao-Wang Ho, Jen-Hsein Wang. (2017). Epidemiology, clinical features, and microbiology of patiens with diarrhea in community clinics in Taiwan. *Journal of Microbiology, immunology and infection.*
- Dancy, J., (1985), *Introducción a la epistemología contemporánea*, Madrid, Ed. Tecnos.
- DeFilipps Robert, Maina Shirley, Crepin Juliette. (2004). *Medicinal Plants of the Guiana.* Recuperado de [http://botany.si.edu/bdg/medicinal/Medicinal\\_plants\\_master.pdf](http://botany.si.edu/bdg/medicinal/Medicinal_plants_master.pdf)
- Devi R, Ismail R, Sim S. (2011). Spasmolytic effect citral and extracts of *Cymbopogon citratus* on isolated rabbit ileum. *J Smoth Muscle Res.* 47(8) 143-156.
- Emenderofer F, Emenderofer F, Bellato F, Noldin V, Niero R, Cechinel V. (2006). Evaluation of the relaxant action of some Brazilian medicinal plants in isolated guinea pig ileum and rat duodenum. *J Pharm Pharmaceutic*, 8(1);63-68.
- Esteves A, Sarmiento da Silva T, Fernandez C, Carvalho M, Barz-Tilho R, Echevarria A. (2002). Cytotoxic activities against Erlich Carcinoma and Human K 562 Leukaemia of Alkaloids and Flavonoid from two *Solanum* species. *J Braz Chem. Soc.* Vol 16 N° 6 838-842.
- Fei Mun, Pin Chung, Fung Lee, Yee Lip, Tung Siew, Zaini Mohd, Basir Rusliza, Ahmad Mariam. (2013). Antioxidant and Toxicity Studies of 50% Methanolic extract of *Ortosiphon estamineus* Benth. *Bio Med Research International.*

- Frias Pena Jose Manuel. (2005). Procedimiento para preparar extractos acuosos de plantas y extractos obtenidos de este modo. Oficina Española de marcas y patentes. Recuperado de [http://www.espatentes.com/pdf/2228641\\_t3.pdf](http://www.espatentes.com/pdf/2228641_t3.pdf).
- Fujimoto H, Shigemasa Y, Suzuki H. (2010). Properties of spontaneous contractions and their modulation by transmural nerve stimulation in circular smooth muscle isolated from the pacemaker area in the flexure region of the guinea pig colon. *J. Smooth Muscle Res.* 46(6):293-308.
- Ghidiyal S, Gautam MK, Joshi VK, Goel RK. (2014). Analgesic and hypnotic activities of Laghupanchamula: A preclinical study. *Journal of Research in Ayurveda.* (1)79-84.
- Grimaldo Verano, Jesús. (1994). Estudio Fitoquímico del *Solanum americanum* Mill “gapichia” UNMSM.
- Guimaraes Maria, De Oliveira Rosimeire, Veras Leiz, Lima David, Campelo Yuri, Campos Stefano et al. (2015). Antihelmitic Activity In Vivo of Eppisopiloturine against Juvenile and Adult Worms of *Schistosoma mansoni*. *PloS Negl trop Dis.* Mar;9(3).
- Guyton A. (2001). Tratado de Fisiología Médica. Décima edición. Mc Graw Hill Interamericana. México.
- Hassan S, Majid S, Hossein M. (2014). Relaxant effect of *Humulus lupulus* extracts on isotonic rats ileum. *Avicenna Journal Phytomed.* 1;53-58.
- Hernández Cortez Cecilia, Aguilera Arreola Maria Guadalupe, Castro Escarpulli Graciela. (2011). Situación de las enfermedades gastrointestinales en Mexico. *Enf Inf Microbiol.* 31(4):134-151.
- Herraiz F, Villano D, Plazas M, Vilanova S, Ferreres F, Prohens J, Moreno D. (2016). Phenolic profile and Biological Activities of the Pepino (*Solanum muricatum*) Fruit and Its Wild Relative *S. caripense*. *Int. J. Mol. Sci.* 17(3), 394.
- Hui Wu Yi, Tay Chiu Wen, Jer Young Ming, Hao Chang Tzu, Fang Huang Yu, Yang Chou Cheng. (2015) *Solanum incanum* Extract downregulates aldehyde dehydrogenase – Mediated Stemness and Inhibits Tumor Formation in Ovarium Cancer Cells. *J. Cancer*, 6(10) 1011 -1019.
- Kito, Yoshihiko, Suzuki Hikaru. (2006). Effects of Dai- Kenchu- to on spontaneous activity in the mouse small intestine. *J. Smooth Muscle Res.* 42 (6): 189-201.

- Kuklinski, Claudia. Farmacognosia. (2000). Estudio de drogas y sustancias Medicamentosas de origen Natural. Ediciones Omega S.A.
- Kumar, D., Ganguly, K., Hegde, H. V., Patil, P. A., & Kholkute, S. D. (2015). Spasmolytic effect of traditional herbal formulation on guinea pig ileum. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 6(3), 194–197. <http://doi.org/10.4103/0975-9476.157954>
- Liu C, Zheng Y, Xu W, Wang H, Lin N. (2014). Rhubarb Tannins extract Inhibits the Expression of Aquaporins 2 and 3 in Magnesium Sulphate-Induced Diarrhoea Model. *Biomed Research Internacional*.
- Lock de Ugaz Olga. (1994). Investigación fitoquímica. Métodos en el estudio de productos naturales. Universidad Católica del Perú. Segunda Edición.
- Macedo C, Vasconcelos L, Correia A, Martins I, Lira D, Santos B, Silva B. (2011). Spasmolytic effect of galetin 3,6 dimethyl ether, a flavonoid obtained from *Piptadenia stipulacea* (Benth) Ducke. *Journal Smooth muscle Res* (5) 123-134.
- Mahdi S, Hosseinzadeh L, Shokoohinia Y, Aslany M, Kamali M. (2012). Acute and subchronic toxicological evaluation of *Echinophora platyloba* DC (Apiaceae) total extraxt in Wistar rats. *Clinic* 67(5). 497-502.
- Manrique N, Tokuhisa J, Ginzberg I, Holiday J, Veileux R. (2013). Sequence diversity in coding regions of candidate genes in the glycoalkaloid biosynthetic pathway of wild potato species. *J Genetics* (3)1467.
- Marcano Deanna, Hasegawa Masahisa. (2002). Fitoquímica orgánica. Consejo de desarrollo científico y humanístico. Universidad central de Venezuela.
- Marn R, Villareal L, Treviño A. (2002). Algunos Aspectos de la farmacognosia de diez especies de la familia Solanaceae empleadas en medicina tradicional. *Caldasia* 24 (2). 317-321.
- Martínez Flores S., Gonzales Gallego J., Culebras J., M, Tuñón J. (2002). Flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutrición Hospitalaria* (6)271-278.
- Martino Virginia. (2000). Flavonoides como promisoires agentes preventivos y terapéuticos. *Acta Farm. Bonaerense* 19(4). 303-8.
- Mascato, D. R. de L. H., Monteiro, J. B. (2015). Passarinho, M. M., Galeno, D. M. L., Cruz, R. J., Ortiz, C., Carvalho, R. P. (2015). Evaluation of Antioxidant

- Capacity of *Solanum sessiliflorum* (Cubiu) Extract: An *In Vitro* Assay. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 364185.
- Maturana, H. (1993) Desde la biología a la psicología, Chile, Ed. Síntesis.
- Mora Sandoval Yendry. (2009). Potencialidad del *Solanum Americanum* MILL “Hierba Mora” como enjuague oral eficaz para eliminar: infección, dolor e inflamación en la cavidad oral. Universidad Latinoamericana de Ciencia y Tecnología.
- Moradi M, Rafieian M, Imani R, Nasir J, Shahrani M, Rabiei Z, Alibabaei Z. (2013). Antispasmodic effect of yarrow (*Achillea millefolium* L) Extract in the isolated ileum of rat. *Journal Tradit Complement Altern Med*. (6)499-503.
- Morón Rodríguez F, Furones Mourelle Juan, Pinedo Gutiérrez Zulema. (1999). Disminución del Tránsito intestinal en ratones por tintura de guayaba (*Psidium guajava*) Rev. Cub. Plant. Med.v1n2
- Motta-Svely, Morthu de Oliveira, Vera Mario, De Paulo Reis. (2002). Administracao de polvillo de lobeira (*Solanum licocarpum* St. Hil) a ratas lactando; desenvolvimiento fisico das crias. *Revista LectaBraganca Paulista* v20, n1,p53.
- Niaz A, Ayesha J, Syed W, Ismail S, Ghayour A. (2017). Spasmogenic and spasmolytic activity of rind of *Punica granatum* Linn. *BMC Complementary and Alternative* 17; 97.
- Niaz A, Ghayour A, Syed W, Ismail S, Mehreen G, Imran K.(2011). Acute toxicity, brine shrimp cytotoxicity and relaxant activity of fruits of *Callistemon citrinus* Curtis. *BCM Complementary and Alternative Medicine*. 11-99.
- Nishikitani M, Yasoka Y, Kawada H, Kawahara K. (2007). L-type  $Ca^{2+}$  channels in the Enteric Nervous System Mediate Oscillatory  $Cl^{-}$  Secretion in Guinea Pig colon. *Tohoku J. Exp. Med*, 211, 151-160.
- Ohama T, Hori M, Ozaki Hiroshi. (2007). Mechanism of abnormal intestinal motility in inflammatory bowel disease: how smooth muscle contraction is reduced? . *J. Smooth Muscle Res*. 43(2):43-54.
- Okoye T, Akah P, Ezike A, Okoye M, Onyeto C, Ndukwu F, Ohaegbulam E, Ikele I. (2012). Evaluation of the acute and subacute toxicity of *Annona*

- senegalensis root bark extracts. Asian Pacific Journal of Tropical medicine. 277-282.
- Orisapide Abayomi, Amos Samson, Akinbobola Adesomoju. (2004) Spasmolytic Activity of Angolansate; a Triterpenoid Isolated from *Entandrophragma angolense*. Biol. Pharm. Bull. 24(4) 364-367.
- Pasqualino S. (2011). Problems related to the use of animals for therapeutic and care purposes. The Document of the National Committee for Bioethics. Ann Ist super Sanita. 47(4):349-352.
- Pineda Oliva David, Pages Martinez Joan. (1992). La Vanguardia. Universidad de Navarra.
- Repetto Jiménez Manuel, Repetto Khun, Guillermo. (2009). Toxicología fundamental. Ediciones Diaz de Santos. Cuarta Edicion.
- Riveron Raúl. (1999). Fisiopatología de la diarrea aguda. Revista Cubana Pediátrica. v71n2.
- Ruiz A, De la Paz J, García A, Sebazco C, Carranza A, Pereira E. (2004). Actividad Espasmolítica de una Tintura de *Mellisa officinalis* L en modelos experimentales. Rev. Cubana Plant. Med; 9(3).
- Sadraei, H., Asghari, G., & Kasiri, F. (2015). Antispasmodic effect of *Dracocephalum kotschy* hydroalcoholic extract on rat ileum contraction. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 10(5), 446–452.
- Sadraei, H., Asghari, G. R., & Motaqedi, M. (2015). Evaluation of anti-spasmodic effect of *Peucedanum pastinacifolium* extracts on rat's ileum. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 10(6), 497–503.
- Sarwar G, Mizanur R, Masudur S, Nurul M, Bilah M, (2013). Characterization of phytoconstituents and evaluation of total phenolic content anthelmintic, and antimicrobial activities of *Solanum violaceum* Ortega. *Avicenna Journal of Phytomedicine* (3) 313-320.
- Sato Yuji, Xiuhe Ju, Nagai Hidemara, Tani Tadato, Akao Taruaki. (2007). Isoliquiritigenin, One Antispasmodic Principles of *Glycyrrhiza. Uralensis* Roots, Acts in the Lower Part of Intestine. *Biol Pharm, Bull* 30(1) 145-149.
- Seguro Integral de Salud. (2011). Estudio Epidemiológico de Distribución y Frecuencia de Atenciones Preventivas y de Morbilidad-Perú 2010.
- Singh, D. P., Awasthi, H., Luqman, S., Singh, S., & Mani, D. (2015). Hepatoprotective Effect of A Polyherbal Extract Containing *Andrographis*



*Paniculata*, *Tinospora Cordifolia* and *Solanum Nigrum* Against Paracetamol Induced Hepatotoxicity. *Pharmacognosy Magazine*, 11(Suppl 3), S375–S379.

- Spencer N, Kenton M, Smith S, Smith T. (2003). Migration motor complexes do not require electrical slow waves in the mouse small intestine. *J Physiol*, 553.3, pp, 881-893.
- Tadesse Edlam, Engidawork Ephrem, Nedi Teshome, Mengistu Getnet. (2017). Evaluation of the anti-diarrheal activity of the aqueous stem extract of *Lantana camara*. Linn (Verbenaceae) in mice. *Complement AlternMed* 17:190.
- Toppino L, Barchi L, Lo Scalzo R, Palazzolo E, Francese G, Fibiani M et al. Mapping Quantitative Trait loci Affecting Biochemical and Morphological Fruit Properties in Eggplant (*Solanum melongea* L.). *Front Plant Sci*, “016;7:256.
- Traesel Giseli, Coelho Juliane, Lima Aline, Alexandre Marcos, Onofre Wanderley, Marquez Rozanna, Aparecida Silvia, Arena Arielle. (2014). Acute and Subacute (28 days) oral toxicity Assesment of the Oil Extracted of *Acrocomia aculeate* pulp in rats. *Food and Chemical toxicology*.,74;320-325.
- Varas Ponce, Rocio Javanna.(2009). Efecto citoprotector y antiseoretor gástrico del extracto acuosos de *Solanum americanum* Mill (Hierba mora) en inducción de ulcera gástrica en ratas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
- Vega Montalvo Raiza. (1997). Efecto sobre la Motilidad intestinal y Toxicidad Aguda Oral del extracto fluido del *Ocinum gratissimum* (oregano cirramon). *Rev. Cub. Planta. Med.* V2n2.
- Vianna R, Ferreyra C, Garcia M, Kaczorowski G, Suarez G. (2000). Correlide, a nor-triterpenoid blocker of Shaker-typeKv1 channels elicits twitches in guinea-pig ileum by stimulating the enteric nervous system an enhancing neurotransmitter release. *Brttish Journal of Pharmacology* 131,772-778.
- Vieira P, Marinho L, Ferri S, Chen L. (2013). Protective effects of steroidal alkaloids isolated from *Solanum paniculatum* L. against mitimycin Cytotoxic and genotoxic actions. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*.(2)86.

- Vikas P, Shandavi B, Prashant J, Kundan C, Rajanikant K, Vinot T, Chandrakant B, Vijay P. (2012). Evaluation of the antidiarrheal activity of the plant extracts of *Ficus* species. *Journal of Chinesse Integrative Medicine* March; 10(3): 347-352.
- Volodymyr V. Zholos A. Aberle T, Philipp S, Dietrich A, Zhu M, Birnbaumer L, Freichef M, Flockerzi V. (2009). Deletion of TRPC5 and TRCP6 in mice impairs smooth muscle contraction and intestinal motility in vivo. *Gastroenterology*.137(4)1415-1424.
- Wan, D., Feng, J., Jiang, D., Mao, K., Duan, Y., Miede, G., & Opgenoorth, L. (2016). The Quaternary evolutionary history, potential distribution dynamics, and conservation implications for a Qinghai–Tibet Plateau endemic herbaceous perennial, *Anisodus tanguticus* (Solanaceae). *Ecology and Evolution*, 6(7), 1977–1995.
- Wang Shuai, Bao Yong-Rui, Li Tian-Jiao, Yu Ting, Chang Xin, Yang Guan-Li, Meng Xian-Sheng. (2017). Mechanism of Fructus Aurantii Flavonoids Promoting Gastrointestinal Motility: From Organic and Inorganic Endogenous Substances Combination Point of View. *Pharmacognosy magazine*, 13(51):372-377.
- Welsch U, Deller T. (2010). Sabotta Histología. 3º edición, Editorial Médica Panamericana. Pág. 309.
- Wood Jackie. (2007). Neuropathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol*. March7; 13(9): 1313-1332.

# **ANEXOS**



Universidad Nacional Mayor de San Marcos  
**MUSEO DE HISTORIA NATURAL**



**CONSTANCIA N° 122-USM-2006**

LA JEFA (e) DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (planta completa) recibida de la Srta. KATTIA MONICA QUISPE NAPANGA, ha sido estudiada y clasificada como: *Solanum americanum* Muller, y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988):

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUB CLASE: ASTERIDAE

ORDEN: SOLANALES

FAMILIA: SOLANACEAE

GENERO: *Solanum*

ESPECIE: *Solanum americanum* Muller

Nombre vulgar: Ñushco.

Determinada por: Dr. Oscar Tovar S.

Se extiende la presente constancia a solicitud de la interesada, para fines de trabajo de tesis.

Lima, 26 de Octubre de 2006.

  
**Mg. Joaquina Albán Castilla**

JEFA (e) DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)



**ANOVA de un factor. Relajación del íleon de cobayo por *Solanum americanum* Muller en acetilcolina.**

	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>gl</i>	<i>Media cuadrática</i>	<i>F</i>	<i>Sig.</i>
Inter-grupos	35727,419	6	5954,570	8145,553	0,000
Intra-grupos	25,586	35	0,731		
Total	35753,005	41			

Ya que el F tiene un valor elevado de 8145,553, para validar la prueba se utiliza una post hoc, de Tukey, obteniéndose lo presentado en la siguiente tabla, con un valor para alfa de 0,05.

**Prueba Tukey. Relajación del íleon de cobayo por *Solanum americanum* Muller en acetilcolina.**

<i>Concentración</i>	<i>N</i>	<i>Subconjunto para alfa = 0.05</i>						
		1	2	3	4	5	6	7
C1	6	12,6433						
C2	6		20,5617					
C3	6			27,1717				
C4	6				32,0967			
C5	6					41,3117		
C6	6						68,2683	
C7	6							102,3333
Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 6,000.

**ANOVA de un factor. Relajación del íleon de cobayo por *Solanum americanum* Muller en histamina.**

	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>gl</i>	<i>Media cuadrática</i>	<i>F</i>	<i>Sig.</i>
Inter-grupos	30217,845	4	7554,461	8035,709	0,000
Intra-grupos	23,503	25	0,940		
Total	30241,347	29			

Ya que el F tiene un valor elevado de 8035,709, se utiliza una post hoc, de Tukey, obteniéndose lo presentado en la tabla siguiente.

**Prueba Tukey. Relajación del íleon de cobayo por *Solanum americanum* Muller en histamina.**

<i>Concentración</i>	<i>N</i>	<i>Subconjunto para alfa = 0.05</i>				
		1	2	3	4	5
C1	6	7,7183				
C2	6		23,2883			
C3	6			31,4267		
C4	6				69,5550	
C5	6					93,8667
Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 6,000.

**Prueba ANOVA. Inhibición de motilidad gastrointestinal del *Solanum americanum* Muller.**

	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>gl</i>	<i>Media cuadrática</i>	<i>F</i>	<i>Sig.</i>
Inter-grupos	4989,341	4	1247,335	2867,484	0,000
Intra-grupos	19,575	45	0,435		
Total	5008,916	49			

Por obtener el valor demasiado alto de F; 2867,484, se efectúa la prueba pos hoc de Dunnett comparada con el control positivo de atropina, como se presenta en la siguiente tabla.

**Prueba Dunnett. Medias de inhibición de motilidad gastrointestinal del *Solanum americanum* Muller.**

<i>(I) Concentración</i>	<i>(J) Concentración</i>	<i>Diferencia de medias (I-J)</i>	<i>Error típico</i>	<i>Sig.</i>
Concentración 1	positivo	18,85000*	0,24803	0,000
Concentración 2	positivo	18,62800*	0,24803	0,000
Concentracion 3	positivo	6,69800*	0,24803	0,000

\*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0,05.

a. Las pruebas t de Dunnett tratan un grupo como control y lo comparan con todos los demás grupos.

**Prueba Dunnett. Límites de inhibición de motilidad gastrointestinal del  
*Solanum americanum* Muller.**

(I) Concentración	(J) Concentración	Intervalo de confianza al 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
Concentración 1	positivo	18,2418	19,4582
Concentración 2	positivo	18,0198	19,2362
Concentración 3	positivo	6,0898	7,3062